

**Relation zwischen den subjektiv von Mukoviszidose-Patienten geschilderten
sinunasalen Symptomen und den objektiv gemessenen Ergebnissen der
aktiven anterioren Rhinomanometrie sowie der Rhinoskopie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Judith Bock
geboren am 16.02.1990 in Jena

Gutachter:

1. PD Dr. Jochen G. Mainz, Jena
2. Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius, Jena
3. PD Dr. Lutz Nährlich, Gießen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.09.2018

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Zusammenfassung.....	3
2 Einleitung	5
2.1 Zystische Fibrose	5
2.1.1 Genetik	5
2.1.2 Pathomechanismus und Klinik.....	6
2.1.3 Therapie	8
2.1.4 Prognose	9
2.2 Untersuchungen der oberen Atemwege	10
2.2.1 Rhinoskopie.....	10
2.2.2 Aktive anteriore Rhinomanometrie (AAR).....	10
2.2.3 Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV) ..	12
3 Ziele der Arbeit.....	14
4 Publierte Originalarbeit	15
Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients, Bock JM, Schien M, Fischer C, Naehrlich L, Kaeding M, Guntinas-Lichius O, Gerber A, Arnold C, Mainz JG, Pediatric Pulmonology, 52, 2, 167-174, 2017	
5 Diskussion.....	16
5.1 Auswertung der Rhinomanometrie	16
5.2 SNOT-20 GAV und chronische Rhinosinusitis.....	18
5.3 Nasale Polyposis	19
5.4 Einfluss der Keimbesiedlung	20
5.5 Limitationen der Studie	20
6 Schlussfolgerungen.....	21
7 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	22
8 Anhang.....	28
8.1 SNOT-20 GAV	28
8.2 Rohdatentabelle (Supplemental Table S1).....	29
8.3 Danksagung	34
8.4 Ehrenwörtliche Erklärung	35

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAR	Aktive anteriore Rhinomanometrie
ALQ	Allgemeine Lebensqualität
CF	<i>Cystic Fibrosis</i> / Zystische Fibrose
CFRD	<i>CF-Related Diabetes mellitus</i>
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CRS	Chronische Rhinosinusitis
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
NP	Nasale Polyposis
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PNS	Primäre nasale Symptome
RSOM-31	Rhinosinusitis Outcome Measure 31
SNOT-20 GAV	Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version
SRS	Sekundäre rhinogene Symptome
TIF	<i>Total inspiratory airflow</i> – inspiratorischer Gesamtfluss
VAS	Visuelle Analogskala
WSIF	<i>Worse side inspiratory airflow</i> – unilateraler Atemfluss der schlechteren Nasenseite

1 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Fragestellung

Die Mukoviszidose (auch: zystische Fibrose, CF) ist eine chronisch progrediente Multisystemerkrankung, bei der die Funktion exokriner Drüsen gestört ist. Als Folge chronischer Entzündung der oberen Atemwege zeigen die Patienten in der Regel sinunasale Pathologien. Ziel dieser Studie ist es, Zusammenhänge zwischen objektiven und subjektiven Messungen der sinunasalen Beteiligung zu untersuchen.

Methodik

Die Nasenhöhlen wurden rhinoskopisch auf Pathologien untersucht. Zur Quantifizierung der nasalen Durchgängigkeit erfolgte die Bestimmung der nasalen inspiratorischen Atemflüsse durch aktive anteriore Rhinomanometrie. Die Einschätzung der subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mithilfe des Sino-Nasal Outcome Test-20 GAV-Fragebogens (SNOT-20 GAV) vorgenommen. Des Weiteren wurden die Besiedlung der oberen und unteren Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, Medikation und Nasennebenhöhlen-Operationen der Patienten analysiert. Die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen wurden anschließend miteinander verglichen.

Ergebnisse und Diskussion

Insgesamt wurden 124 CF-Patienten (mittleres Alter $19,9 \pm 10,4$ Jahre, Altersspanne 4 bis 65 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation von rhinoskopisch entdeckter nasaler Polyposis (NP) mit erhöhten Werten des SNOT-20 GAV-Subscores PNS (primäre nasale Symptome). Zu diesen primären nasalen Symptomen zählen „nasale Obstruktion“, „Niesen“, „laufende Nase“, „zähes nasales Sekret“ und „Reduktion des Geruchssinns“. Bei Patienten mit pathologisch reduziertem Atemfluss konnte weder eine signifikante Assoziation mit erhöhten Werten des SNOT-20 GAV noch mit rhinoskopischen Auffälligkeiten gefunden werden. Rhinomanometrie und Rhinoskopie sind also nicht signifikant miteinander verbunden.

Schlussfolgerungen

Innerhalb der SNOT-20 GAV Werte ist der Subscore „PNS“ mit nasaler Polyposis und nasaler Sekretion assoziiert. Daher empfehlen wir, die kurzen Fragen des Subscores zu den primären nasalen Symptomen in die Routine-Untersuchungen der

CF-Patienten zu integrieren. Gleichzeitig zeigen unsere Ergebnisse, dass ein hoher inspiratorischer Atemfluss nicht zwingenderweise mit dem Gefühl einer freien Nase verbunden ist. Rhinomanometrie eignet sich demzufolge nicht für Routine-Untersuchungen bei Mukoviszidose-Patienten. Sie kann jedoch einen interessanten Outcome-Parameter in klinischen Studien darstellen.

2 EINLEITUNG

2.1 Zystische Fibrose

Die zystische Fibrose (CF, Synonym: Mukoviszidose) ist mit einer Inzidenz von ca. 1 : 3.300 der häufigste autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechseldefekt mit eingeschränkter Lebenserwartung in der kaukasischen Bevölkerung (World Health Organization 2004). Weltweit gibt es schätzungsweise 70.000 Betroffene, in Deutschland sind es ca. 8.000 (Sens und Stern 2013). Etwa jeder 32. Deutsche ist asymptomatischer Merkmalsträger (Reinhardt et al. 2013). Während die Patienten in den 1960er Jahren häufig im Vorschulalter verstarben und selten gerade mal das Pubertätsalter erlebten (Kulczycki et al. 1970, Rickert et al. 2010), erreichen heutzutage in Deutschland 59 % ein Alter von 40 Jahren (Stern et al. 2008).

2.1.1 Genetik

Ursache der Erkrankung sind verschiedene Mutationen im *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Gen* (CFTR-Gen) auf dem langen Arm von Chromosom sieben (7q31.2). Es können sechs Mutationsklassen unterschieden werden (siehe Abbildung 1):

Zu Klasse I zählen „Nonsense“- oder „Frameshift“-Mutationen, welche eine fehlerhafte mRNA-Synthese und damit funktionslose mRNA verursachen. Bei Klasse II-Mutationen kommt es zu Proteinfehlfaltungen durch Austausch oder Verlust von Aminosäuren. In der Folge kann das Protein nicht mehr in die Plasmamembran eingebaut werden. Zu dieser Klasse zählt die Mutation $\Delta F508$, die man bei ca. 70 % aller CF-Patienten in Deutschland finden kann (World Health Organization 2004). Hierbei fehlt durch die Deletion von drei Nukleotiden die Aminosäure Phenylalanin an Position 508, wodurch die normale Faltung des Proteins (im endoplasmatischen Retikulum) gestört wird. Mutationen der Klasse III führen zu defekter Regulierbarkeit des CFTR. Ein Beispiel hierfür stellt die Mutation G551D dar. Eine verringerte Leitfähigkeit für Chloridionen zeichnet Mutationen der Klasse IV aus. Zu Klasse V werden diejenigen Mutationen gezählt, welche durch Spleißdefekte eine quantitative Reduktion funktionierender Proteine hervorrufen. In Klasse VI ist die Stabilität der CFTR-Kanäle vermindert.

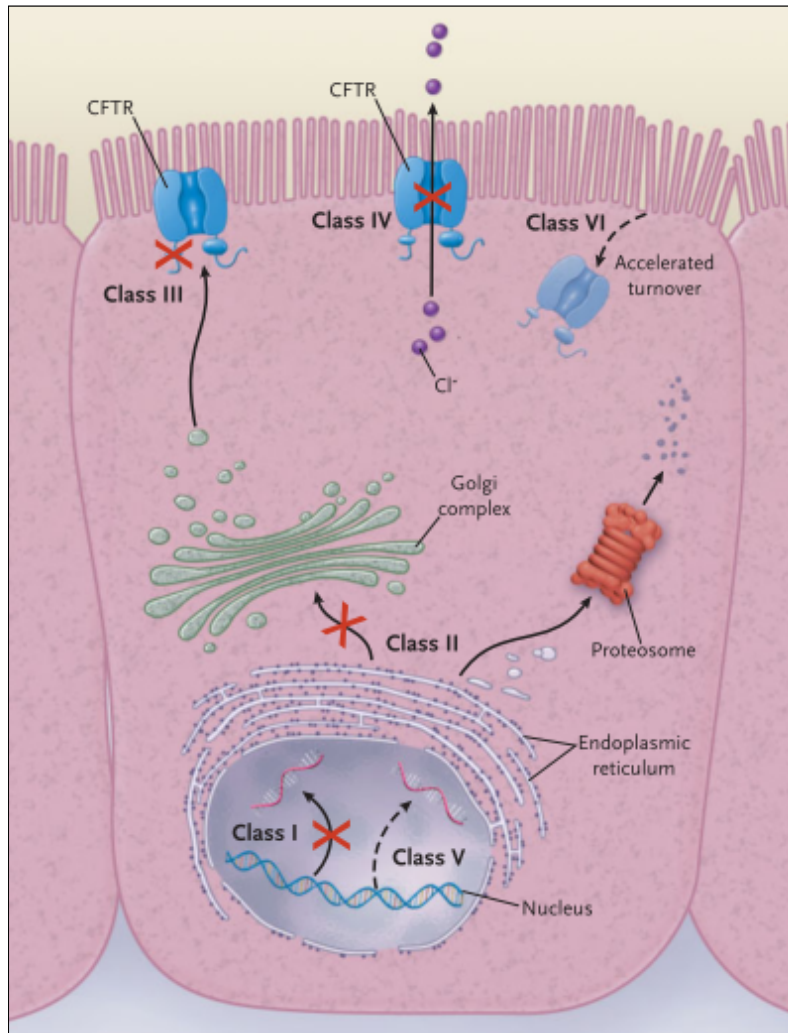


Abbildung 1: Darstellung der sechs Mutationsklassen der zystischen Fibrose
Mutationen der Klasse I, II, V und VI führen zum Fehlen oder verringerter Menge des CFTR-Proteins an der Zellmembran, bei Mutationen der Klasse III und IV kommt es zu einer veränderten Funktion oder Aktivität des CFTR-Kanals (Rowe et al. 2005).

2.1.2 Pathomechanismus und Klinik

Die Veränderungen im CFTR-Protein führen zu einer Dysfunktion des Chloridkanals in der apikalen Membran exokriner Drüsen mit Verringerung des Chloridionentransports. Daraus resultiert eine Steigerung der Viskosität von mukösen Sekreten mit gestörtem Abfluss in den Organen der CFTR-besetzten Drüsen. Besonders betroffen sind davon die Atem- und Gallenwege, Pankreasgänge, Dünndarm, Samenleiter und Schweißdrüsen.

Als Folge der Organobstruktion kommt es zu chronischen Entzündungen und fibrotischer Degeneration mit progredientem Funktionsverlust der Organe.

Der Hauptgrund für Morbidität und Mortalität der Mukoviszidose-Patienten ist nach wie vor die progressive Lungenerkrankung. Der zähflüssige Schleim schränkt die mukoziliäre Clearance ein und führt zur Obstruktion von Alveolen und Bronchiolen. Durch den gestörten Ionentransport ist außerdem der Bikarbonatanteil im Bronchialsekret vermindert. Der daraus resultierende niedrigere pH-Wert reduziert antimikrobielle Funktionen (Pezzulo et al. 2012), sodass sich pathogene Keime wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* und andere vermehrt ansiedeln können. Als Folge chronisch-rezidivierender Infektionen kommt es zur Destruktion von Lungengewebe, die sich in einer reduzierten Lungenfunktion äußert.

Im Gastrointestinaltrakt führt die zystische Fibrose zu rezidivierenden Pankreatitiden und exokriner Pankreasinsuffizienz mit Maldigestion von Proteinen, Fetten sowie fettlöslichen Vitaminen und infolgedessen Steatorrhoe. Durch die Fibrosierung des Pankreas kann es auch zu endokriner Pankreasinsuffizienz mit CF-related Diabetes mellitus (CFRD) kommen, dies tritt jedoch meist erst im späten Jugend- oder Erwachsenenalter auf. Bei bis zu 40 % der Patienten kommt es im Verlauf des Lebens zu einem distalen intestinalen Obstruktionssyndrom (DIOS), dabei handelt es sich um eine intestinale Obstruktion ausgelöst durch eine Akkumulation viskösen intestinalen Inhalts im Darmlumen – vor allem im Bereich des terminalen Ileums und Zökums (Lavie et al. 2015). Zu den weiteren Manifestationen der Mukoviszidose zählen hepatobiliäre Komplikationen, verminderte Fertilität bei Frauen und Infertilität bei Männern durch Aplasie der Vasa deferentia. Bei Neugeborenen können ein Mekoniumileus und/oder Rektumprolapse erste Symptome der Erkrankung sein.

Sinunasale Beschwerden

Auch die oberen Atemwege sind regelmäßig von der Systemerkrankung betroffen. Zu ihnen werden Nase, Nasennebenhöhlen, Naso- und Oropharynx gezählt. Fast alle CF-Patienten weisen sinunasale Auffälligkeiten in der Computertomographie auf (Eggesbo et al. 2002). Typisch ist unter anderem eine ausgeprägte Polyposis, diese findet sich bei etwa 25 - 45 % der Patienten (Berkhout et al. 2014, Schraven et al. 2011a). Außerdem kann bei bis zu 60 % die Diagnose einer chronischen Rhinosinusitis (CRS) gestellt werden (Habib et al. 2015). Laut EPOS-Kriterien

(European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012) (Fokkens et al. 2012b) wird die CRS diagnostiziert, wenn Patienten länger als 12 Wochen über mindestens zwei typische sinunasale Symptome wie nasalen Sekretabfluss oder nasale Obstruktion klagen. Als weitere Symptome zählen Druck oder Schmerzen im Gesicht sowie eine Beeinträchtigung des Geruchssinns (Hypo- bis Anosmie).

Sinunasale Beschwerden können die Lebensqualität stark einschränken (Gliklich und Metson 1995). Deshalb sind Operationen im Bereich der Nase und Nasennebenhöhlen unter CF-Patienten weit verbreitet, auch wenn deren Indikation kontrovers diskutiert wird (Aanaes 2013, Mainz und Koitschev 2009). Bemerkenswert ist jedoch, dass CF-Patienten häufig erst von ihren sinunasalen Beschwerden berichten, wenn sie direkt danach gefragt werden (Nishioka et al. 1995). Ein Grund hierfür wird darin gesehen, dass sie die Symptome von Kindheit an gewöhnt sind.

2.1.3 Therapie

Die Behandlung dieser chronisch-progredienten Multiorganerkrankung setzt sich aus einer Kombination verschiedener medikamentöser und nicht-medikamentöser Maßnahmen zusammen.

Physiotherapie und regelmäßiger Sport dienen der Schleimmobilisation sowie dem Aufbau bzw. der Aufrechterhaltung der körperlichen Belastbarkeit. Um den benötigten Energiebedarf der Patienten zu decken, wird Wert auf eine hochkalorische und fettreiche Ernährung gelegt, unter Umständen in Form von hochkalorischer Zusatznahrung oder gar mittels Ernährungssonde beziehungsweise perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG). Zusätzlich muss bei den 85% der Patienten, die eine exokrine Pankreasinsuffizienz aufweisen, eine Substitution von Pankreasenzymen und den fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K erfolgen.

Die eingesetzten Medikamente haben verschiedene Angriffspunkte:

Während eine ursächliche genetische Korrektur des CFTR-Defektes bisher nicht möglich ist, kann seit Kurzem mithilfe von CFTR-Modulatoren bei bestimmten zugrundeliegenden Mutationen die Funktionsweise des defekten Chloridkanals verbessert werden. So führt die Gabe von Ivacaftor bei Patienten mit der Mutation GD551D zu verbesserter Lungenfunktion, Gewichtszunahme und gesteigerter Lebensqualität (Ramsey et al. 2011, Davies et al. 2013). Zur Verflüssigung des zähen Bronchialsekrets und damit Verbesserung der mukoziliären Clearance wird N-

Acetylcystein angewandt, außerdem kommen Inhalationen zur Schleimmobilisation mit Dornase alfa, hypertoner Kochsalzlösung und sowie Mannitol zum Einsatz. Bei Dornase alfa handelt es sich um eine rekombinante humane Desoxyribonuklease (DNase). Sie spaltet die DNA aus zerfallenen Neutrophilen, welche sich im Sputum ansammelt und dadurch die Viskosität des Sputums erhöht, in niedermolekulare Fragmente und verflüssigt damit das Sputum (Schwarz 2013). Weiterhin finden inhalative Anticholinergika und β 2-adrenerge Rezeptorantagonisten als Bronchodilatoren Verwendung. Als antiinflammatorische Substanzen kommen Azithromycin, orale und inhalative Kortikosteroide sowie v.a. in den USA hochdosiertes Ibuprofen zum Einsatz.

Entsprechend der Atemwegskeimbesiedlung werden in sehr großem Umfang orale, inhalative und intravenöse Antibiotika frühzeitig eingesetzt; besonders wichtig ist hierbei eine konsequente Behandlung bei Besiedlung mit dem Problemkeim *P. aeruginosa*. Die ohnehin schon vorgeschädigten Lungen bieten diesem Nasskeim einen guten Nährboden. Durch die Dauerbesiedlung wird ein Kreislauf von Infektion und Inflammation aufrecht gehalten, welcher zur weiteren Destruktion des Lungengewebes führt. Die Besonderheit bei *P. aeruginosa* ist, dass er sich im Laufe der Zeit in einen biofilmbildenden (mukoiden) Phänotyp umwandelt und dann durch Antibiotika kaum noch eradiziert werden kann, was die Prognose der Patienten deutlich verschlechtert. Daher muss eine Besiedlung schnellstmöglich erkannt und rasch behandelt werden (Mainz et al. 2015a, Schwarz 2013).

Bei zunehmender respiratorischer Insuffizienz können Sauerstoff-Langzeittherapie, Maskenbeatmung oder eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden (Tümmler 2013).

2.1.4 Prognose

Die Lebenserwartung der Mukoviszidose-Patienten hat sich durch den medizinischen Fortschritt in den vergangenen Jahrzehnten stark gebessert: Während das mediane Überlebensalter 1966 noch 10,4 Jahre betrug (Warwick 1975), lag es 2005 in Deutschland bei 37,4 Jahren (Stern et al. 2008). Das mittlere Alter der CF-Patienten stieg zwischen 1990 und 2012 von 12,5 (FitzSimmons 1993) auf 20,4 Jahre (Sens und Stern 2013). In Deutschland beträgt der Anteil der Erwachsenen unter den Patienten inzwischen über 50 % (Sens und Stern 2013). Besonders wichtig ist in

diesem Zusammenhang eine frühe Anbindung an ein spezialisiertes CF-Zentrum sowie eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit.

2.2 Untersuchungen der oberen Atemwege

Mukoviszidose-Patienten sollten sich regelmäßig in einem spezialisierten CF-Zentrum vorstellen, um den Krankheitsverlauf zu optimieren und die heutigen therapeutischen Möglichkeiten wahrnehmen zu können. Zu den Basiskontrollen der Organbeteiligung zählen beispielsweise die Messung der Sauerstoffsättigung und die Blutgasanalyse, eine vierteljährliche Kontrolle der Lungenfunktion sowie Abgabe von Rachenabstrichen/Sputumproben und Untersuchung wichtiger Laborparameter wie Elektrolyte, Entzündungsparameter, Leberwerte, Blutzucker und HbA1c, Vitaminwerte, *Pseudomonas*-Antikörper und Immunglobuline. Hinzu kommt eine jährliche Röntgenaufnahme des Thorax.

2.2.1 Rhinoskopie

Mithilfe der Rhinoskopie kann der klinische Status der Nasenhöhlen unter Verwendung eines Endoskops, Spekulum oder als orientierendes Minimalprogramm des Pädiaters eines Otoskops beurteilt werden. Nacheinander werden so der Nasenboden, die untere Nasenmuschel und anschließend die mittlere Nasenmuschel sowie die Nasenscheidewand betrachtet (Berghaus et al. 1996). Dabei wird das Vorhandensein von Septumdeviationen, nasaler Polyposis, Schleimhautveränderungen, Sekretfluss und Krusten beurteilt. Diese Pathologien können Ursachen subjektiver Symptome sein.

2.2.2 Aktive anteriore Rhinomanometrie (AAR)

Eine objektive Methode zur Bestimmung der nasalen Durchgängigkeit ist die aktive anteriore Rhinomanometrie (AAR). Es handelt sich um eine nicht-invasive Untersuchung, mit der in kurzer Zeit die nasalen Flüsse und Widerstände in In- und Expiration bestimmt werden können.

Die Messung erfolgt in Ruheatmung, nachdem der Patient ungefähr eine halbe Stunde saß und zur Ruhe kam. Ein Nasenloch wird mit einer Plastikolive verschlossen, in der ein kleiner Schlauch zur Messung des nasopharyngealen Druckgradienten

angebracht ist. Als nächstes wird eine luftdichte Maske über das Gesicht des Patienten platziert. Diese ist mit einem Pneumotachographen verbunden, der den Luftfluss durch eine Nasenseite misst, während die kontralaterale Nasenhöhle verschlossen ist. Die verschlossene Nasenseite fungiert dabei als Verlängerung des druckmessenden Schlauchs, um den Druck in der hinteren Nase (posterior nares) zu messen (Demirbas et al. 2011). Aus den für jede Nasenseite separat entstehenden Druck-Fluss-Kurven wird dann ein Gesamtfluss bzw. Gesamtwiderstand berechnet. Die gemittelten Ergebnisse von vier bis fünf Atemzügen werden graphisch dargestellt, wobei der Druck auf der X-Achse und der Fluss auf der Y-Achse aufgetragen werden (siehe Abbildung 2). Bei einer stärker verstopften Nase findet sich der Graph näher an der X-Achse. Eine flachere Kurve zeigt also eine Flusseinschränkung durch Atemwegsrestriktion, beispielsweise durch Kollaps der Nasenflügel.

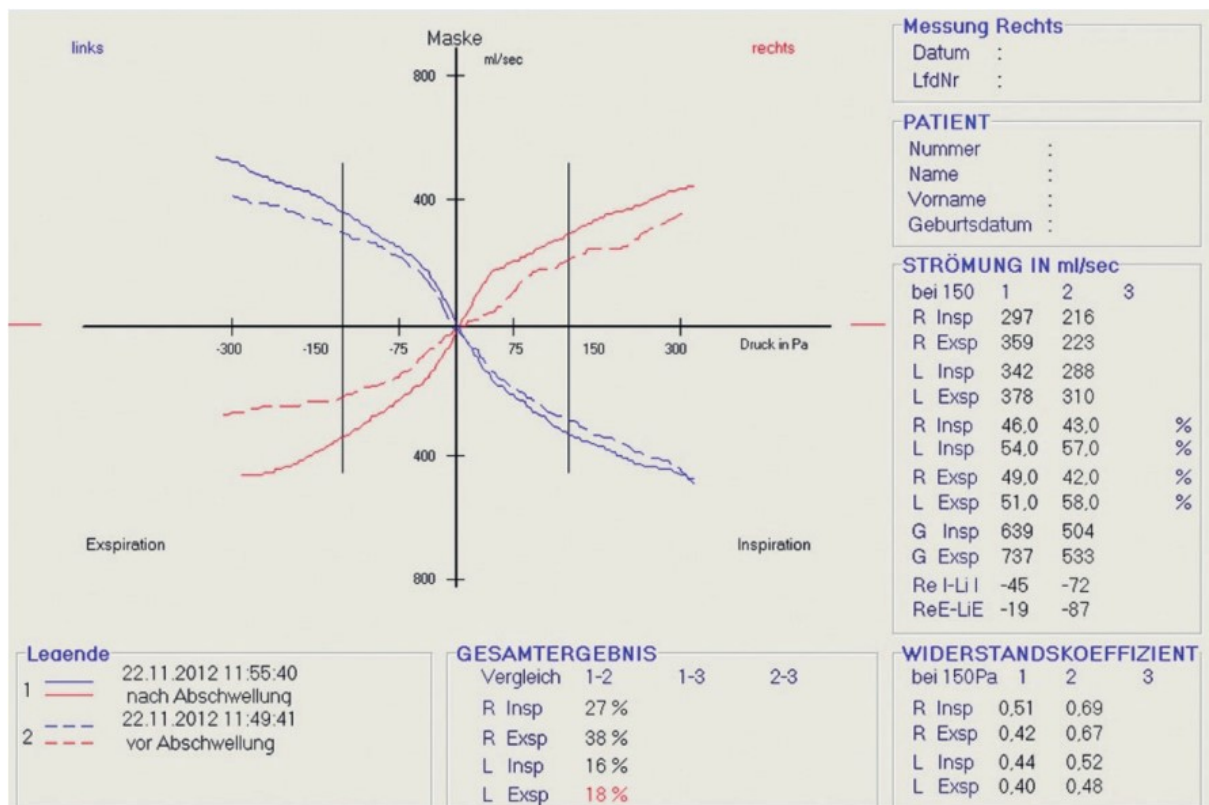


Abbildung 2: Aktive anteriore Rhinomanometrie

Rot = rechts, blau = links, R/Re = rechts, L/Li = links, G = gesamt, I/Insp = Inspiration, E/Exsp = Expiration (Geissler und Guntinas-Lichius 2015).

Als Referenzwert dient ein Druck von 150 Pa, da dieser auch leicht von Patienten mit pathologischem Fluss erreicht werden kann. Der nasale Widerstand wird über die

Formel $R = p/V$ aus dem Fluss berechnet, wobei p für den transnasalen Druck steht und V den Atemfluss bezeichnet. Der Gesamtwiderstand ergibt sich aus der Formel $R(\text{total}) = R1 \times R2 / (R1 + R2)$.

Angewandt wurde die aktive anteriore Rhinomanometrie häufig für nasale Provokationstests (Clement et al. 2005) sowie in Studien zum Vergleich der Messwerte vor und nach medikamentösen Behandlungen oder sinunasalen Operationen (Volk et al. 2010, Zicari et al. 2013, Haavisto und Sipila 2013, Dadgarnia et al. 2013).

In der Literatur finden sich verschiedene Referenzwerte für die rhinomanometrisch gemessenen nasalen Flüsse bei Erwachsenen und Kindern. So wird von Geißler und Guntinas-Lichius bei Erwachsenen ein nasaler Gesamtfluss von mehr als 900 ml/s als „ungehinderte Nasenatmung“ und weniger als 500 ml/s als „hochgradige Atembehinderung“ eingestuft (Geissler und Guntinas-Lichius 2015). Für Bachmann liegt ein normaler Atemfluss ab 250 ml/s vor (Bachmann 2013). Volk et al. wiederum definieren einen unilateralen Atemfluss von 0 - 199 ml/s als „ungenügend“, 200 - 399 ml/s als „starke Behinderung“, 400 - 499 ml/s als „leichte Behinderung“ und 500 - 1000 ml/s schließlich als normale Atmung (Volk et al. 2010).

Zapletal und Chalupová bestimmten Referenzwerte für Kinder in Abhängigkeit von deren Alter und Körpergröße (Zapletal und Chalupova 2002).

Die Datenlage zu Rhinomanometrie-Werten speziell bei CF-Patienten ist in der Literatur jedoch bisher mangelhaft.

2.2.3 Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV)

Mithilfe des SNOT-20 GAV kann der krankheitsspezifische Gesundheitsstatus und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit CRS (chronischer Rhinosinusitis) erfasst werden.

Es handelt sich um die validierte deutsche Version des amerikanischen SNOT-20, welcher wiederum auf einer Validierung des RSOM-31 (Rhinosinusitis Outcome Measure 31) beruht (Baumann et al. 2007, Piccirillo et al. 2002).

Dieser Fragebogen besteht aus 20 Fragen mit jeweils sechs Antwortmöglichkeiten; je höher die Antwort ausfällt, desto ausgeprägter sind die Rhinosinusitis-bezogenen Einschränkungen im Alltagsleben.

0 = „kein Problem“

1 = „sehr geringes Problem“

2 = „kleines Problem“

3 = „mittelgradiges Problem“

4 = „hochgradiges Problem“

5 = „schlechter kann es nicht werden“

Der Gesamt-SNOT wird errechnet, indem die einzelnen Antwort-Scores addiert werden. In der deutschen Version finden sich auch drei Subscores, um „primäre nasale Symptome“ (PNS), „sekundäre rhinogene Symptome“ (SRS) und die „allgemeine Lebensqualität“ (ALQ) genauer zu differenzieren. Zu den primären nasalen Symptomen zählen die Fragen zu Nasenatmungsbehinderung, Niesreiz, ständigem Naselaufen, dickem schleimigen Sekret und Riechminderung. Der Subscore SRS wird gebildet aus den Fragen zu Sekretfluss in den Rachen, Räusperzwang/trockenem Hals, Husten, Druckgefühl auf den Ohren und Gesichtsschmerz/Druckgefühl im Gesicht. Die allgemeine Lebensqualität wird mithilfe der Fragen zu Schwindelgefühl, Problemen beim Einschlafen, nächtlichem Aufwachen, Tagesmüdigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwäche, Frustration/Rastlosigkeit/Reizbarkeit, Traurigkeit und Peinlichkeit der Nebenhöhlenbeschwerden eingeschätzt.

Die Berechnung dieser Untergruppen erfolgt durch Addieren der jeweiligen Antwortpunkte und Division des erhaltenen Wertes durch die maximal erreichbare Summe innerhalb des Subscores sowie anschließender Multiplikation mit 100 (Baumann et al. 2008).

3 ZIELE DER ARBEIT

Um eine optimale Entwicklung der CF-Patienten zu ermöglichen und den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, ist eine konsequente Betreuung mit regelmäßiger Kontrolle der Organbeteiligung von großer Bedeutung. Allerdings führen schon die diagnostischen und therapeutischen Prozeduren an sich zu zusätzlichen Belastungen im Leben der Patienten. Für die Erfassung der Lebensqualität und des gegenwärtigen Gesundheitszustandes bedarf es objektiver und aussagekräftiger Untersuchungen. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Methoden, mit denen der Krankheitsverlauf der Patienten beobachtet und analysiert werden kann, zu evaluieren. Dies kann dann dazu beitragen, die Anzahl der Untersuchungen auf ein erträgliches Maß zu reduzieren.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, Messwerte und Ergebnisse der Rhinoskopie, der rhinomanometrischen Untersuchung und des SNOT-20 GAV-Fragebogens miteinander zu vergleichen, um herauszufinden, ob sich bei CF-Patienten Zusammenhänge zwischen objektiver und subjektiver nasaler Obstruktion zeigen. Des Weiteren soll untersucht werden, ob die Besiedlung mit *P. aeruginosa* in den oberen und unteren Atemwegen sowie medikamentöse Maßnahmen und sinunasale Operationen einen Einfluss auf die Ergebnisse oben genannter Untersuchungsmethoden haben.

Importance to Question Sinonasal Symptoms and to Perform Rhinoscopy and Rhinomanometry in Cystic Fibrosis Patients

J.M. Bock,¹ M. Schien, MD,² C. Fischer,¹ L. Naehrlich, MD,³ M. Kaeding, MD,⁴
O. Guntinas-Lichius, MD,⁵ A. Gerber, MD,¹ C. Arnold, ScD,¹ and J.G. Mainz, MD^{1*}

Summary. Objectives: Cystic fibrosis (CF) patients almost regularly reveal sinonasal pathology. The purpose of this study was to assess association between objective and subjective measurements of sinonasal involvement comparing nasal airflow obtained by active anterior rhinomanometry (AAR), nasal endoscopic findings, and symptoms assessed with the Sino-Nasal Outcome Test-20 (SNOT-20). Methods: Nasal cavities were explored by anterior rigid rhinoscopy and findings were compared to inspiratory nasal airflow measured by AAR to quantify nasal patency and subjective health-related quality of life in sinonasal disease obtained with the SNOT-20 questionnaire. Relations to upper and lower airway colonization with *Pseudomonas aeruginosa*, medical treatment, and sinonasal surgery were analysed. Results: A total of 124 CF patients were enrolled (mean age 19.9 ± 10.4 years, range 4–65 years). A significant association of detection of nasal polyposis (NP) in rhinoscopy was found with increased primary nasal symptoms (PNS) which include “nasal obstruction,” “sneezing,” “runny nose,” “thick nasal discharge,” and “reduced sense of smell.” At the same time patients with pathologically decreased airflow neither showed elevated SNOT-20 scores nor abnormal rhinoscopic findings. Altogether, rhinomanometric and rhinoscopic findings are not significantly related. Conclusions: Among SNOT-20 scores the PNS subscore is related to rhinoscopically detected polyposis and sinonasal secretion. Therefore, we recommend including short questions regarding PNS into CF-routine care. At the same time our results show that a high inspiratory airflow is not associated with a good sensation of nasal patency. Altogether, rhinomanometry is not required within routine CF-care, but it can be interesting as an outcome parameter within clinical trials. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52:167–174. © 2016 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: sinonasal outcome test; rhinoscopy; nasal patency; upper airways; cystic fibrosis.

Funding source: none reported.

¹Department of Paediatrics, Cystic Fibrosis Centre, Jena University Hospital, Jena, Germany.

²Surgical and Perioperative Sciences, Umeå University Hospital, Umeå, Sweden.

³Department of Paediatrics, Giessen University Hospital, Giessen, Germany.

⁴CF Center, Chemnitz Hospital, Chemnitz, Germany.

⁵Department of Otorhinolaryngology, University Hospital, Jena, Germany.

C. Arnold and J.G. Mainz contributed equally to the publication.

*Correspondence to: J.G. Mainz, MD, Cystic Fibrosis Center, Department of Pediatrics, Jena University Hospital, Kochstrasse 2, D 07740 Jena, Germany. E-mail: Jochen.Mainz@med.uni-jena.de

Received 18 March 2016; Revised 2 September 2016; Accepted 19 September 2016.

DOI 10.1002/ppul.23613

Published online 28 November 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

INTRODUCTION

The autosomal-recessive disorder cystic fibrosis (CF) is the most frequent life-shortening inherited disease in Caucasians, caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene. The resulting dysfunction of chloride and sodium channels in the apical membranes of exocrine glands causes a multisystem disease affecting the lower and upper airway (LAW, UAW) and the digestive system as principal organs.¹ While pulmonary involvement, which is the main cause of premature death with CF, has been intensively studied, the UAW involvement only recently came into the clinical and scientific focus.² Thereby, the UAW were identified as a site of first and persistent airway colonization with *Pseudomonas aeruginosa*, the principal pathogen causing lung destruction in CF. Almost all CF patients show sinonasal irregularities in CT scans and many can be diagnosed with chronic rhinosinusitis

(CRS).³ Additionally, the UAW has an important climatic function: inspired air is humidified to 100%, warmed up to body temperature and filtered with its passage through the UAW segment. Obstruction of the nasal airways leads to reduced warming and humidification of inspired air⁴ and consequently implements inspiration of dry, cold, and unfiltered air into the lungs. Sinonasal symptoms, which are reported from about 50–63% of patients,^{3,5} relevantly impair quality of life.⁶ However, when not addressed directly by the physician, CF patients often do not complain about their sinonasal symptoms.⁷ Nevertheless, sinonasal surgery is common among CF patients though its indication is discussed controversially.^{8,9}

CF patients undergo a high amount of regular check-ups. Unfortunately, those diagnostic procedures by themselves may enhance the patients' burden in daily life. It is therefore relevant to evaluate methods which could contribute to optimize the course of the disease, also in order to limit the number of examinations to a tolerable degree to those, which give relevant information. Thus, there is a need for objective, meaningful measurements to determine quality of life and the current health status.

The German adapted version of the American Sino-Nasal Outcome Test-20 is a well validated tool for quantification of subjective sinonasal symptoms.¹⁰ As a patient related outcome measure (PROM) it assesses quality of life in patients with CRS. Previously, it was applied in a series of conservative interventional trials, among these some performed in our CF center.^{11–13} Rhinoscopic examination can detect sinonasal irregularities such as NP, hypertrophic inflamed mucosa, mucus and crusts, which could cause subjective and objective symptoms, for example, by obstruction impairing sleep and the UAW climatic function. An objective method of measuring nasal patency is active anterior rhinomanometry (AAR). This non-invasive examination which can be performed rapidly has been used in studies to compare nasal patency before and after nasal surgery or medical treatments—showing improved nasal airflow after interventions.^{14,15} There have been between 32 and 69 publications about rhinomanometry per year since 2000, but so far data on rhinomanometry in CF patients is deficient.

The purpose of this study was to compare findings obtained by SNOT-20, rhinoscopy and AAR in CF patients to assess a possible association between subjective and objective measurements of sinonasal involvement. Furthermore, we wanted to determine whether colonization with *P. aeruginosa* in UAW and LAW, medical treatment, and sinonasal surgery had influences on the results of those examinations.

MATERIALS AND METHODS

A total of 124 patients with a diagnosis of CF, confirmed by two positive sweat tests and/or genetic

analysis, were enrolled in this cross-sectional study. Further inclusion criteria were performance of a rhinoscopic examination as well as a filled-in SNOT-20 GAV questionnaire. Data were collected in five German CF outpatient clinics (Jena, Erlangen, Chemnitz, Aue, and Plauen). Exclusion criteria were sinonasal surgery within the last 6 months, acute infection, and systemic antibiotic therapy against *P. aeruginosa*. Approval to conduct the study was received by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University Jena, Germany. Written declaration of consent from all patients or their legal guardian was obtained.

Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV)

Health-related quality of life in sinonasal disease was assessed with the SNOT-20 GAV. This questionnaire consists of 20 items, each with six possible answers ranging from 0 to 5 points. Higher scores indicate an increased rhinosinusitis related burden. By adding up the numbers of each item the total scoring range is determined. Furthermore, in the German version the score is divided into three subscores to evaluate Primary Nasal Symptoms (PNS) (items: “nasal obstruction,” “sneezing,” “runny nose,” “thick nasal discharge,” and “reduced sense of smell”), Secondary Rhinogenous Symptoms (SRS) (items: “postnasal discharge,” “need to clear one's throat or dry throat,” “cough,” “ear fullness,” “ear pain,” and “facial pain”) and General Quality Of Life (GQL) (items: “dizziness,” “difficulty falling asleep,” “waking up at night,” “waking up feeling tired,” “reduced productivity,” “reduced concentration,” “frustrated/restless/irritable,” “a feeling of sadness,” and “embarrassment”).

If patients were too young to answer questions by themselves, the questionnaires were filled in by their parents.

Rhinoscopy

The clinical status of the nasal cavities was evaluated by rhinoscopic examination. It was carried out to determine septal deviations, polyposis, the mucosal status, secretion, and crusts. In 106 of 124 patients endoscopic rhinoscopy, which is considered golden standard, has been performed, in 18 patients nasal airways were inspected with a speculum and/or an otoscope.

Active Anterior Rhinomanometry (AAR)

To measure nasal patency, AAR was performed using Rhinoscreen and MS-IOS Power Unit (Erich Jäger, Höchberg, Germany). Total and unilateral inspiratory nasal airflow and airway resistance at a sample pressure of

150 Pa were determined before and 5 min after nasal decongestion with 0.1% xylometazoline spray. For each nasal cavity three to five nasal breaths were recorded to average the results. The contralateral nasal passage was blocked by a plastic olive and a face mask (GE Healthcare Company) was used (see Fig. 1).

In our analyses, values of total inspiratory airflow (TIF) and the worse side's unilateral inspiratory airflow before decongestion (WSIF) were used, as these flows might best reflect the patients' subjective sensation of nasal patency. Nasal inspiratory airflow in adult patients was classified as described in Table 1.^{14,16,17}

To analyse nasal inspiratory airflow in children, reference values for total inspiratory airflow described by Zapletal et al.¹⁸ were used for comparison.

Colonization With *P. aeruginosa*

We defined *P. aeruginosa* colonization as detection of the pathogen in any of the patients' examined materials deriving from the UAW or LAW. UAW colonization with the pathogen was assessed by nasal lavage rinsing 10 ml of isotonic saline per nostril as previously described^{19,20} and LAW colonization by sputum or deep throat swabs, if the patients could not produce sputum.

Statistics

Statistical evaluation was accomplished using MS Excel and IBM SPSS Statistics for Windows, (Version 21.0 Armonk, NY: IBM Corp.). Comparisons among mean values of parametric data were done using independent *t*-test (unpaired, two-tailed). For non-parametric data, Chi-square and Mann-Whitney *U* test were used. Subgroups of a variable were compared by one way ANOVA with Fisher's LSD post hoc test or a Kruskal-Wallis Test with Mann-Whitney *U* post hoc test. For correlations of parametric data the Pearson method was used. A *P*-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Demographic data from 124 CF patients are presented in Table 2. Table 3 shows the number of patients with findings in different examinations. Figure 1 summarizes the main findings of the present study.

SNOT Scores

Total SNOT-20 values (TS) in our study ranged from 0 to 53 pts, medium value being 15.2 ± 12.1 pts. Medium values of the SNOT subscores were: 18.1 ± 17.1 pts (PNS), 17.8 ± 13.9 pts (SRS), and 11.8 ± 12.5 pts (GLQ). Our data showed that patients who complain about primary nasal symptoms often reveal impaired quality of life in general, as well (correlation coefficient = 0.561, $P = 0.000$). We divided the study cohort into quartiles in regard to SNOT scores and then compared nasal flow and rhinoscopic findings in the upper (fourth) and lower (first) quartiles. Rhinoscopy in patients with high PNS (above the fourth quartile) significantly more often revealed NP ($P = 0.027$) and crusts ($P = 0.043$) compared to patients with values below the first quartile (Supplemental Table S1).

Patients With Rhinoscopic Pathology

Patients with NP significantly more often revealed secretions in rhinoscopy than those without polyps, and at the same time SNOT-20 scores for PNS resulted to be significantly elevated (Supplemental Table S1). We could not detect statistical differences in anterior rhinomanometry and SNOT-20 scores other than PNS. Most of the examined CF patients revealed some kind of secretion in rhinoscopy (97 vs. 27, 78.2%), of which the majority was described as transparent or mucous. Patients without secretion revealed lower symptom scores in TS and PNS (Supplemental Table S1) than patients with secretion, they also showed 30.9% lower rates of NP ($P = 0.004$). Rhinomanometric results again did not differ significantly between both groups.

Nasal Airflow in Anterior Rhinomanometry

Results for total and unilateral inspiratory airflow increased with augmenting body height and age ($P < 0.001$). In adult patients mean TIF resulted in 829.66 ± 341.50 ml/s and mean WSIF in 354.44 ± 188.90 ml/s. Values in children were lower (606.85 ± 326.02 ml/s in TIF and 223.60 ± 170.24 ml/s in WSIF).

Rhinomanometric data did not reveal gender differences or significant differences between right and left nostrils. Decongestion with xylometazoline spray led to a statistically significant increase in unilateral (right resp.

TABLE 1—Reference Values for Total and Unilateral Nasal Inspiratory Airflow Before Decongestion at a Transnasal Pressure of 150 Pa in Adult Patients^{14,17,18}

	Total (ml/s) ¹⁸	Unilateral (250) (ml/s) ¹⁷	Unilateral (400) (ml/s) ¹⁴	
Pathological airflow	<500	<250	<400	0–199 200–399 Insufficient airflow Severe obstruction
Normal airflow	>900	≥250	≥400	400–499 500–1000 Mild obstruction Normal airflow

TABLE 2—Demographic Characteristics of 124 CF Patients Included in this Study

	N	%
Total	124	
Sex		
Male	69	55.6
Female	55	44.4
Age		
Mean age (\pm SD) (years)	19.9 \pm 10.4	
Range (years)	4–65	
Children (<18 years)	59	47.6
Genotype		
Homozygous for deltaF508	47	37.9
Heterozygous for deltaF508	56	45.2
Other mutations	17	13.7
Unknown	4	3.2

left) and total nasal airflow of 16.5% respective 14.0% and 15.7% ($P < 0.001$).

We compared adult patients with TIF <500 ml/s to those achieving results >900 ml/s. There were no statistically significant differences in SNOT scores or in rhinoscopic findings between these two groups.

In total, 62.0% of our adult patients revealed nasal obstruction characterized by WSIF below 400 ml/s. These patients exhibited lower SNOT TS and PNS values than patients with a higher unilateral airflow (Supplemental Table S1); though those findings were not statistically significant.

In addition, a cut off for WSIF at 250 ml/s also did not reveal significant differences between patients with higher and lower WSIF values in analyses of SNOT scores and rhinoscopic examination.

Figure 2 illustrates the TIF of CF children and teenagers (<18 years) in comparison to the age-related reference values for this age group published by Zapletal et al.¹⁸ In 32% (13/41) of our patients, rhinomanometric airflow values resulted to be within the reference range. 17% (7/41) of the CF children revealed nasal airflow values above the upper limits of reference values and 51% (21/41) of the children's values were below the lower limits. Patients with higher or lower nasal airflow than reference values did not show statistically significant differences to the other patients in SNOT, rhinoscopy, frequency of preceding sinonasal surgery, medication, or colonization with *P. aeruginosa*.

TABLE 3—Number of Patients With Findings in Rhinoscopy, Anterior Rhinomanometry, Chronic Rhinosinusitis (CRS), Positive Colonization, Azithromycin and Steroidal Therapy As Well As History of Nasal Surgery

		N	%
Rhinoscopic findings			
	Septal deviation	66/124	53.2
	Polyposis	57/124	46.0
	Secretion (any)	97/124	78.2
	Transparent secrete	54/124	43.5
	Mucous secrete	48/124	38.7
	Purulent secrete	13/124	0.5
	Bloody secrete	5/124	4.0
	Crusts	22/124	17.7
Anterior Rhinomanometry			
Nasal inspiratory airflow	Before decongestion		
In adult patients (N = 50)			
Total <500 ml/s		9/50	18.0
Worse side <250 ml/s		19/50	38.0
Worse side >500 ml/s	Normal airflow	13/50	26.0
Worse side 400–499 ml/s	Mild obstruction	6/50	12.0
Worse side 200–399 ml/s	Severe obstruction	21/50	42.0
Worse side <200 ml/s	Insufficient airflow	10/50	20.0
In children (N = 41)	Within SD	13/41	31.7
	Above upper SD	7/41	17.1
	Below lower SD	21/41	51.2
CRS	Yes	13/124	10.5
	Recurrent rhinosinusitis	75/124	60.5
<i>P. aeruginosa</i> colonization	Yes	53/124	42.7
Medication			
Azithromycin	>10 months/year	41/124	33.1
Systemic corticosteroids	>10 months/year	2/124	1.6
Topical steroids	During the last year	29/124	23.4
Topical steroids	>10 months/year	9/124	7.3
Sinonasal Surgery			
	Yes	64/124	51.6
	Unknown	1/124	0.8

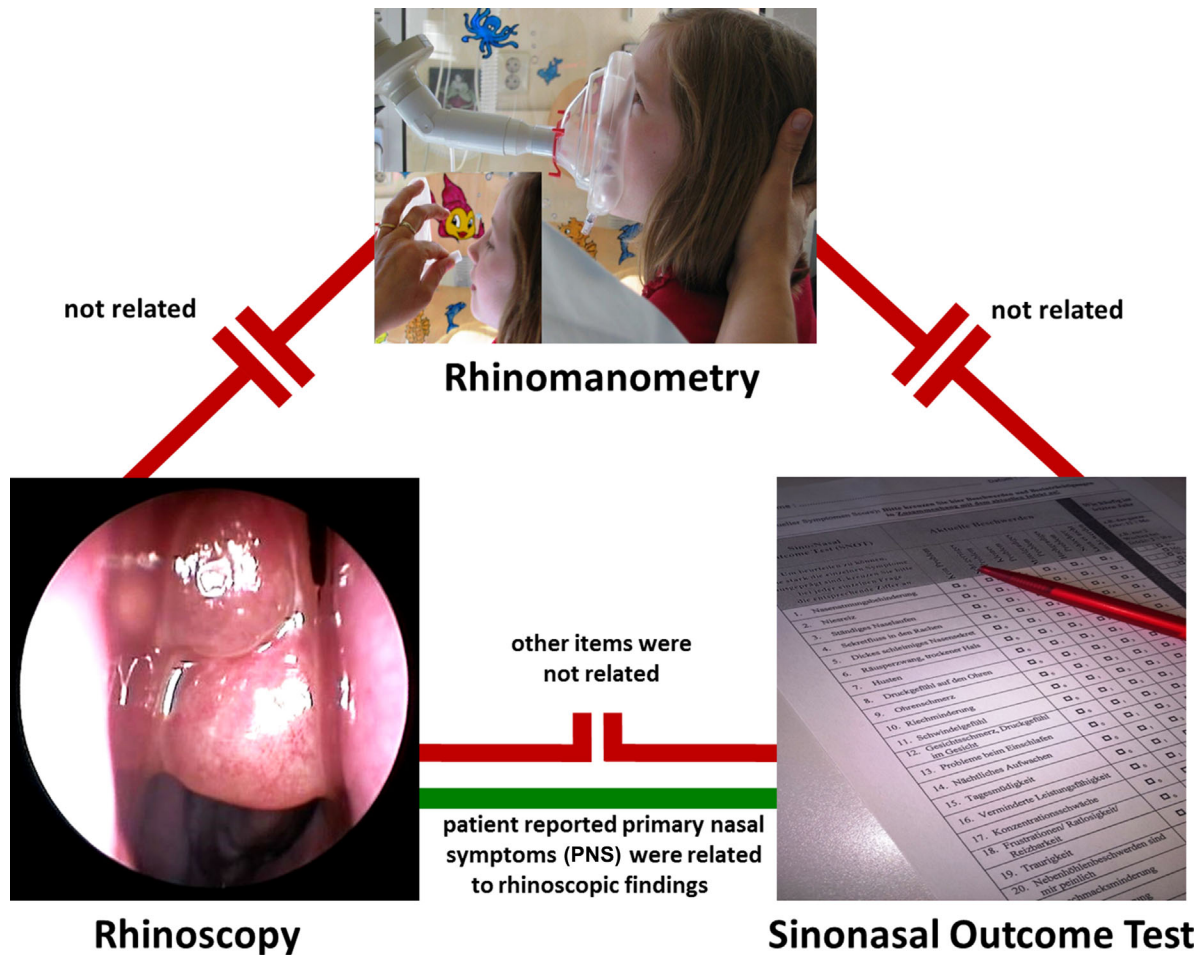


Fig. 1. Visualization of study procedures and overview of the key results. PNS include: “nasal obstruction,” “sneezing,” “runny nose,” “thick nasal discharge,” and “reduced sense of smell.”

Colonization With *P. aeruginosa*

A total of 53 (42.7%) patients were tested positive for *P. aeruginosa* in UAW and/or LAW. Patients with

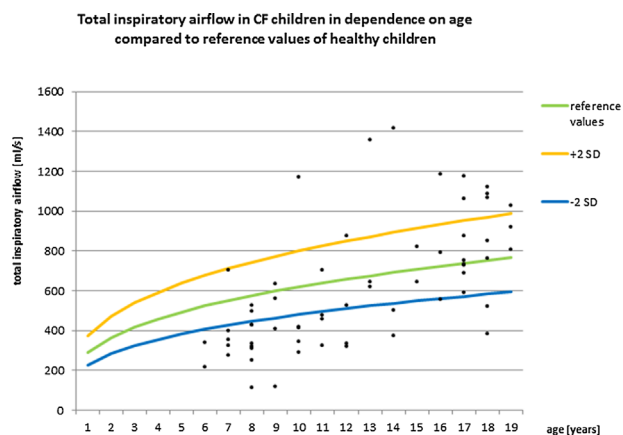


Fig. 2. Total nasal inspiratory airflow (ml/s) versus age (years) in 62 CF children (6–19 years of age) with upper (+2 SD) and lower (−2 SD) limits of reference values of 192 healthy children (2–19 years of age).¹⁸

P. aeruginosa colonization in UAW and/or LAW revealed significantly higher nasal airflows in TIF and WSIF than patients without any detection of *P. aeruginosa* ($P=0.011$ and 0.020 , resp.). In patients with positive tests in UAW compared to those without UAW colonization such significant differences could not be seen. The colonization status did not have any influence on subjective symptoms as measured by the SNOT-20 questionnaire.

Medical Treatment

Neither current antibiotic, mucolytic, or azithromycin treatment (applied as an anti-inflammatory agent) nor medical therapy during the last year showed any statistically significant impact on anterior rhinomanometry, SNOT-20 scores, or rhinoscopy.

Sinonasal Surgery

Patients with previous nasal surgery achieved higher SNOT-20 scores than non-operated patients (Supplemental Table S1). Alone in GQL the differences did not reach

statistical significance. Inspiratory airflow appeared to be slightly increased in operated patients, yet *P*-values were above the significance-level. Rhinoscopic examination revealed polyposis and secretion significantly more frequent in operated patients.

DISCUSSION

The influence of UAW involvement in CF patients quite recently came into clinical and scientific focus^{7,9} although CT-morphologic pathologies are found in almost 100% of patients.^{21,22} Thereby, previous studies revealed that pathogen colonization in the UAW can lead to descending pulmonary infection,^{20,23} and that sinonasal symptoms and nasal polyps are very common among CF patients.²⁴ Thus, sinonasal involvement in CF can negatively influence the course of the disease, impair quality of life and enhance disease progression.

Aim of our study was therefore, to evaluate different subjective and objective methods to quantify sinonasal involvement in CF patients and to assess associations between these examinations: the SNOT-20 questionnaire for determination of disease specific quality of life, rhinoscopic examination and rhinomanometry.

The present study is the first to cross-sectionally assess rhinomanometry in a larger cohort of CF patients. Despite a high variability of AAR results, our study confirms that nasal inspiratory airflow increases with rising body height and age, which can be explained by an increasing diameter of nasal cavities during somatic growth. Gender on the other hand does not impact nasal airflow significantly. This is in line with the findings of Zapletal and Chalupova,¹⁸ who reported growth-related changes and equally no gender differences in healthy children. Higher nasal airflow with rising age was also seen by Lindemann et al.,²⁵ who evaluated AAR and SNOT-20 GAV questionnaires of 80 adult non-smoking patients with otologic problems. In our analyses, the adult CF patients' total inspiratory airflow (TIF) and worse sides' unilateral airflow (WSIF) values classified as pathologically decreased were not statistically significant associated with increased SNOT-20 scores and/or an increased rate of pathology in rhinoscopic examination. This accords well with studies performed in non-CF patients where no explicit associations between findings from AAR to subjective symptoms could be found.^{26–28} In contrast, Naito et al. found rhinomanometry to be a valuable method to assess nasal stuffiness in adult Japanese patients,²⁹ as ascertained by other authors for other cohorts.³⁰ In their review André et al. more often found correlations of objective tests in the presence of symptoms than in patients without symptoms of nasal obstruction.²⁶ Nasal airflows classified as “pathologically reduced” do not obligatorily indicate subjective perception of sinonasal symptoms. Additionally, a high(er) inspiratory airflow is not necessarily associated with a good sensation of nasal

patency. In contrary, locally increased airflows can promote development of crusts and cause discomfort.

From our results we conclude that AAR has a limited clinical relevance for routine care as it does not objectively characterize the subjective symptoms of nasal obstruction in CF patients. Nevertheless, the method can be a very interesting tool for studies assessing effects of medical or surgical interventions.

Evaluation of subjective symptoms in our CF-population of 124 patients revealed a mean total SNOT-20 score of 15.2 ± 12.1 pts. Willis et al. found that SNOT scores from non-CF patients with sinusitis (39.1 ± 19.9 pts) were higher than those reported by CF patients (33.9 ± 16.8 pts), whereas scores in his healthy controls resulted to be significantly lower (5.2 ± 5.4 pts).³¹ Accordingly, prevalences of chronic rhinosinusitis in CF patients accord for 11–72% of patients assessed in recent studies.^{32,33} Thus, a relevant proportion of CF patients who almost regularly reveal pathologic changes in CT scans³ and to 93% reveal inflammatory changes in histology³³ does not suffer from rhinosinusitis symptoms. As an explanation, CF patients often seem to be used to sinonasal symptoms and therefore do not complain about them if not directly asked.^{3,7} However, nasal obstruction leads to mouth breathing, impeding the nasal climatic function so that cold, dry and unfiltered air directly is inspired to the lower airways. Besides effects of bronchial hypersensitiveness in some patients this pathology can facilitate pulmonary colonization with pathogens. It is therefore important for paediatric pulmonologists to be aware of the UAW involvement in CF and to also sensitise the patients for their sinonasal function and symptoms.

In our cohort, rhinoscopic examination revealed a prevalence of NP of 46% (57/124), according to the high end of the reported prevalence of 25–45% in CF.^{5,34} In contrast, frequency of NP in healthy adults is reported to be about 2.7%.³⁵ Most interestingly, in the present study findings of NP and secretions detected by rhinoscopy were significantly related to elevated primary nasal symptoms scores (PNS) in the SNOT-20 including the patients' report about “nasal obstruction,” “sneezing,” “runny nose,” “thick nasal discharge” and a “reduced sense of smell.” Similar results in non-CF patients were published by Deal and Kountakis, who compared CRS patients with and without NP and described a significant negative impact of NP on symptom scores in CRS.³⁶ Consequently, we suggest that questioning patients about nasal obstruction, discharge, or runny nose should be introduced into clinical routine of CF care. Elevated PNS scores should be taken as an indicator to initiate a rhinoscopic assessment in CF patients and therapy should be considered to preserve the efficient climatic function of the nose.

On the other hand, we have to critically discuss the benefit of rhinoscopy compared to nasal examination with the otoscope for detection of NP. Rhinoscopy performed in the ENT department is yet another examination which CF patients would have to undergo with a possible exposition to pathogens like *P. aeruginosa*.³⁷ Sinonasal surgery as therapeutic option to reduce the cause of discomfort is also associated with controversially discussed risks and benefits,^{8,38–41} especially, as CF patients have high recurrence rates of NP.⁴² In this regard, patients of our cohort who previously underwent sinonasal surgery again showed a higher prevalence of NP and secretions, as well as higher SNOT-20 scores than non-operated patients. However, from our cross-sectional data we cannot deduce whether their symptoms could have been even more pronounced before surgery. Interestingly, the sinonasal airflow was not significantly higher in operated patients compared to the overall cohort.

To our surprise, CF patients colonized in the UAW and/or LAW with *P. aeruginosa* revealed approximately 30% higher airflow values in rhinomanometry, than patients without detection of *P. aeruginosa*. We attribute this to a more intense antibiotic treatment of *P. aeruginosa* positive patients for eradication or pathogen reduction. In this regard azithromycin, applied routinely as anti-inflammatory agent in adult CF patients with chronic *P. aeruginosa* colonization⁴³ can have contributed to improved airflow. However, we could not prove the influence of this medication in our cross-sectionally obtained data.

Limitations of this Study

So far the SNOT-20 questionnaire has mostly been used to assess pre- and postoperative changes in sinonasal symptoms.⁴⁴ Analyses might be limited by the fact that the SNOT-20 questionnaire has up to now been validated for adult CRS patients only, yet, altogether 48% of our patients were children.

CONCLUSION

This is the first article investigating the relations between SNOT-20 scores, rhinoscopic findings and AAR in CF patients. Our findings showed that there is limited clinical relevance for AAR as an objective method to measure nasal patency in CF patients as it is not appropriate to characterise subjective symptoms of nasal obstruction in this cohort. Thereby, a high unilateral airflow does not necessarily come along with a good sensation of nasal patency. AAR might rather be useful for intra-individual follow-up than for cross-sectional comparison.

A principle finding of this study is that none of the applied methods can predict results obtained by the other assessed methods, except a value of the primary nasal symptom score, as a predictor for rhinoscopic findings such as NP and sinonasal secretion. Therefore we suggest to integrate

questioning of the symptoms assessed within the SNOT-20 PNS subscore into clinical routine in CF patients. These questions for “nasal obstruction,” “sneezing,” “runny nose,” “thick nasal discharge,” and “reduced sense of smell” are most relevant and do not take much time. Presence of these symptoms should prompt endoscopic rhinoscopy, which, using the easily available otoscope as a first step should be considered routinely in every patient and therapy.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. Günther Frey, Dr. Karin Thoss and Dr. Susanne Mayr for the active participation in the study recruiting CF patients of their outpatient clinics.

REFERENCES

1. Mall MA, Galletta LJ. Targeting ion channels in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015;14:561–570.
2. Sakano E, Ribeiro AF, Barth L, Condino Neto A, Ribeiro JD. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:41–50.
3. Crosby DL, Adappa ND. What is the optimal management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;22:42–46.
4. Keck T, Lindemann J. Simulation and air-conditioning in the nose. *Laryngorhinootologie* 2010;89:S1–14.
5. Berkhout MC, van Rooden CJ, Rijntjes E, Fokkens WJ, el Bouazzaoui LH, Heijerman HG. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J Cyst Fibros* 2014;13:442–448.
6. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:104–109.
7. Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:481–489.
8. Aanaes K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013;12:S1–20.
9. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros* 2009;8:S10–S14.
10. Baumann I, Blumenstock G, DeMaddalena H, Piccirillo JF, Plinkert PK. Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version. *HNO* 2007;55:42–47.
11. Mainz JG, Schien C, Schiller I, Schadlich K, Koitschev A, Koitschev C, Riethmuller J, Graepler-Mainka U, Wiedemann B, Beck JF. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Cyst Fibros* 2014;13:461–470.
12. Mainz JG, Schadlich K, Schien C, Michl R, Schelhorn-Neise P, Koitschev A, Koitschev C, Keller PM, Riethmuller J, Wiedemann B, Beck JF. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:209–217.
13. Mainz JG, Schumacher U, Schadlich K, Hentschel J, Koitschev C, Koitschev A, Riethmuller J, Prenzel F, Sommerburg O, Wiedemann B, Staab D, Gleiber W, Fischer R, Beck JF, Arnold

- C, Cooperators. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis—Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Cyst Fibros* 2016;pii: S1569–1993(16)30052-2. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.05.003 [Epub ahead of print].
14. Volk GF, Pantel M, Guntinas-Lichius O, Wittekindt C. Prognostic value of anterior rhinomanometry in diode laser turbinoplasty. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:1015–1019.
 15. Haavisto LE, Sipilä JI. Acoustic rhinometry, rhinomanometry and visual analogue scale before and after septal surgery: a prospective 10-year follow-up. *Clin Otolaryngol* 2013;38:23–29.
 16. Geissler K, Guntinas-Lichius O. Rhinomanometry and acoustic rhinometry. *Laryngorhinootologie* 2015;94:8–9.
 17. Bachmann W. Die behinderte Nasenatmung 2013. Available at: cdn.atmosmed.com/docs/15469/de_rhinofibel_2013-08_02.pdf
 18. Zapletal A, Chalupova J. Nasal airflow and resistance measured by active anterior rhinomanometry in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:174–180.
 19. Hentschel J, Müller U, Dohrt F, Fischer N, Boer K, Sonnemann J, Hipler C, Hünninger K, Kurzai O, Markert UR, Mainz JG. Influences of nasal lavage collection-, processing- and storage methods on inflammatory markers-evaluation of a method for non-invasive sampling of epithelial lining fluid in cystic fibrosis and other respiratory diseases. *J Immunol Methods* 2014;404:41–51.
 20. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Kading M, Schiller I, Mayr S, Schneider G, Wiedemann B, Wiehlmann L, Cramer N, Pfister W, Kahl BC, Beck JF, Tummler B. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax* 2009;64:535–540.
 21. Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S, Kolmannskog F. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta Radiologica* 2002;43:21–28.
 22. Berkhout MC, Klerx-Melis F, Fokkens WJ, Nuijsink M, van Aalderen WM, Heijerman HG. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2016;pii: S1569–1993(16)30010-8. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.03.004 [Epub ahead of print].
 23. Berkhout MC, Rijntjes E, El Bouazzaoui LH, Fokkens WJ, Brimicombe RW, Heijerman HG. Importance of bacteriology in upper airways of patients with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013;12:525–529.
 24. Mainz JG, Gerber A, Arnold C, Baumann J, Baumann I, Koitschev A. Rhinosinusitis in cystic fibrosis. *HNO* 2015;63:809–820.
 25. Lindemann J, Tsakirópoulou E, Konstantinidis I, Lindemann K. Normal aging does not deteriorate nose-related quality of life: assessment with “NOSE” and “SNOT-20” questionnaires. *Auris Nasus Larynx* 2010;37:303–307.
 26. Andre RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenite GJ. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol* 2009;34:518–525.
 27. Thulesius HL, Cervin A, Jessen M. The importance of side difference in nasal obstruction and rhinomanometry: a retrospective correlation of symptoms and rhinomanometry in 1000 patients. *Clin Otolaryngol* 2012;37:17–22.
 28. Kim CS, Moon BK, Jung DH, Min YG. Correlation between nasal obstruction symptoms and objective parameters of acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Auris Nasus Larynx* 1998;25:45–48.
 29. Naito K, Miyata S, Saito S, Sakurai K, Takeuchi K. Comparison of perceptual nasal obstruction with rhinomanometric and acoustic rhinometric assessment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:505–508.
 30. Simola M, Malmberg H. Sensation of nasal airflow compared with nasal airway resistance in patients with rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997;22:260–262.
 31. Willis J, Michael DD, Boyer H, Misono S. Prevalence and severity of dysphonia in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;153:88–93.
 32. Chan DK, McNamara S, Park JS, Vajda J, Gibson RL, Parikh SR. Sinonasal quality of life in children with cystic fibrosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142:743–749.
 33. Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:619–624.
 34. Schraven SP, Wehrmann M, Wagner W, Blumenstock G, Koitschev A. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:181–186.
 35. Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W, European Position Paper on R, Nasal Polyps G. EPOS primary care guidelines: European position paper on the primary care diagnosis and management of rhinosinusitis and nasal polyps 2007—summary. *Prim Care Respir J* 2008;17:79–89.
 36. Deal RT, Kountakis SE. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: symptoms and surgical outcomes. *Laryngoscope* 2004;114:1932–1935.
 37. Mainz JG, Gerber A, Lorenz M, Michl R, Hentschel J, Nader A, Beck JF, Pletz MW, Mueller AH. *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in cystic fibrosis patients in context of otorhinolaryngological surgery or dentist attendance: case series and discussion of preventive concepts. *Case Rep Infect Dis* 2015;2015:438517.
 38. Macdonald KI, Gipsman A, Magit A, Fandino M, Massoud E, Witterick IJ, Hong P. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of pulmonary function. *Rhinology* 2012;50:360–369.
 39. Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;61:113–119.
 40. Madonna D, Isaacson G, Rosenfeld RM, Panitch H. Effect of sinus surgery on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1997;107:328–331.
 41. Henriquez OA, Wolfenden LL, Stecenko A, Delgaudio JM, Wise SK. Endoscopic sinus surgery in adults with cystic fibrosis: effect on lung function, intravenous antibiotic use, and hospitalization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:1167–1170.
 42. Oomen KP, April MM. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *Int J Otolaryngol* 2012;2012:789572.
 43. Fischer N, Hentschel J, Markert UR, Keller PM, Pletz MW, Mainz JG. Non-invasive assessment of upper and lower airway infection and inflammation in CF patients. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:1065–1075.
 44. Levy JM, Marino MJ, McCoul ED. Paranasal sinus balloon catheter dilation for treatment of chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:33–40.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site.

5 DISKUSSION

Mit der Verbesserung therapeutischer Möglichkeiten zur Behandlung der Lungenerkrankung von Mukoviszidose-Patienten und der damit verbundenen steigenden Lebenserwartung rückte auch die Beteiligung der oberen Atemwege am Krankheitsverlauf in den Fokus der klinischen und wissenschaftlichen Forschung (Gysin et al. 2000, Mainz und Koitschev 2009). Dabei sind sinunasale Symptome und nasale Polypen bei CF-Patienten sehr weit verbreitet (Eggesbo et al. 2002).

Kürzlich veröffentlichte Studien zeigen, dass die oberen Atemwege als Ort der primären Kolonisation und Reservoir für Problemkeime wie *P. aeruginosa* fungieren und es von dort zu Kreuzinfektionen der unteren Atemwegen kommen kann (Mainz et al. 2009, Berkhout et al. 2013, Mainz et al. 2015a). Durch die dadurch hervorgerufene Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten einerseits sowie die Beeinträchtigung der Lebensqualität andererseits, hat die sinunasale Beteiligung der Mukoviszidose einen negativen Einfluss auf den generellen Krankheitsverlauf.

Ziel dieser Studie war es, mögliche Assoziationen zwischen objektiven und subjektiven Methoden der Quantifizierung sinunasaler Beeinträchtigung bei CF zu prüfen. Dazu wurden folgende Methoden untersucht: die Rhinoskopie, die aktive anteriore Rhinomanometrie sowie der SNOT-20 GAV-Fragebogen zur Bestimmung krankheitsspezifischer Lebensqualität.

5.1 Auswertung der Rhinomanometrie

Die vorliegende Studie ist die erste Querschnittsstudie, welche die Rhinomanometrie in einer größeren Kohorte von CF-Patienten untersucht. Trotz der hohen Variabilität der AAR-Messwerte, zeigen unsere Ergebnisse einen ansteigenden nasalen inspiratorischen Atemfluss mit zunehmender Körpergröße und Alter. Dies kann durch den sich vergrößernden Durchmesser der Nasenhöhle während des Wachstums erklärt werden. Ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf den nasalen Atemfluss ließ sich jedoch nicht nachweisen. Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten von Zapletal und Chalupova überein, welche ebenso wachstumsbezogene Veränderungen ohne Geschlechterdifferenzen in der Auswertung nasaler Flüsse bei gesunden Kindern beschrieben (Zapletal und Chalupova 2002).

In einer Studie von Lindemann et al. wurden von 80 nicht rauchenden erwachsenen

HNO-Patienten Rhinomanometrien und SNOT-20 GAV-Fragebögen ausgewertet. Auch hier zeigten sich höhere nasale Atemflüsse mit zunehmendem Alter (Lindemann et al. 2010).

Für unsere Vergleiche untersuchten wir den inspiratorischen Gesamtfluss (TIF, total inspiratory airflow) und den unilateralen Atemfluss der schlechteren Nasenseite (WSIF, worse side inspiratory airflow). Es fanden sich keine signifikanten Assoziationen zwischen als pathologisch erniedrigt klassifizierten Werten von TIF bzw. WSIF und rhinoskopischen Auffälligkeiten oder erhöhten SNOT-20 GAV Summen.

Diese Ergebnisse stimmen mit verschiedenen Studien überein, in denen Zusammenhänge zwischen subjektiven und objektiven Symptomen nasaler Obstruktion an Non-CF-Patienten untersucht wurden. Dabei konnten häufig keine Korrelationen gefunden werden (Thulesius et al. 2012, Clarke et al. 2005, Kim et al. 1998). Thulesius et al. verglichen beispielsweise bei Patienten mit nasaler Obstruktion Seitenunterschiede in der Rhinomanometrie mit einer visuellen Analogskala (VAS). Vor allem bei kleineren Seitendifferenzen gelang es den Probanden nicht immer, die obstruierte Seite korrekt zuzuordnen (Thulesius et al. 2012). Auch Kim et al. untersuchten Patienten mit nasaler Obstruktion mittels Rhinomanometrie und akustischer Rhinometrie, sowie VAS jeweils vor und nach nasaler Gabe abschwellender Medikamente; hier zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Unterschieden der subjektiven Wahrnehmung und der objektiven Änderung (Kim et al. 1998). Jedoch finden sich in der Literatur auch Studien, die einen Zusammenhang zwischen Rhinomanometrie und subjektiven Symptomen aufzeigen (Sipila et al. 1995, Numminen et al. 2003). Beispielsweise bewerten Naito et al. die Rhinomanometrie als wertvolle Methode, um Nasenatmungsbehinderungen bei Erwachsenen japanischen Patienten darzustellen (Naito et al. 2001). André et al. zeigten in ihrem Review eine Abhängigkeit von der untersuchten Patienten-Kohorte auf. Sie stellten fest, dass rhinomanometrische Untersuchungen eher mit dem subjektiven Gefühl korrelierten, wenn Symptome nasaler Obstruktion vorhanden waren, als bei symptomlosen Patienten (Andre et al. 2009).

Zusammenfassend lässt sich einerseits sagen, dass ein als pathologisch erniedrigt eingestuftter nasaler Atemfluss nicht zwangsläufig zur subjektiven Wahrnehmung sinunasaler Symptome führt. Andererseits ergaben unsere Daten, dass ein höherer inspiratorischer Atemfluss nicht notwendigerweise mit dem Gefühl einer guten nasalen

Durchgängigkeit einhergeht. Im Gegenteil, ein lokal erhöhter Atemfluss kann die Entwicklung von Krusten begünstigen (Clement et al. 2005) und dadurch Beschwerden hervorrufen.

Aus unseren Ergebnissen schließen wir, dass die AAR nur eine eingeschränkte klinische Relevanz in der Routinediagnostik von CF-Patientin hat, da sie die subjektiven Symptome der nasalen Obstruktion nicht objektiv charakterisiert. Nichtsdestotrotz kann diese Methode sehr interessant sein für Studien, die Effekte und Auswirkungen medizinischer oder operativer Eingriffe untersuchen.

5.2 SNOT-20 GAV und chronische Rhinosinusitis

Die Evaluation der subjektiven Symptome von 124 Patienten unserer CF-Population zeigte einen mittleren SNOT-Gesamtwert von $15,2 \pm 12,1$ Punkten. Willis et al. stellten fest, dass die SNOT-Werte von Non-CF-Patienten mit Sinusitis (durchschnittlich $39,1 \pm 19,9$ Punkte) höher als die von CF-Patienten ($33,9 \pm 16,8$ Punkte) waren, im Vergleich dazu waren die Werte von einer gesunden Kontrollgruppe jedoch signifikant niedriger ($5,2 \pm 5,4$ Punkte) (Willis et al. 2015).

Die Prävalenz der chronischen Rhinosinusitis (CRS) beträgt kürzlich veröffentlichten Studien zufolge 11 bis 72 % (Chan et al. 2016, Babinski und Trawinska-Bartnicka 2008). Obwohl fast 100 % der CF-Patienten in CT-Aufnahmen pathologische Veränderungen zeigen (Eggesbo et al. 2002, Crosby und Adappa 2014) und bis zu 93 % inflammatorische Veränderungen in ihrer Histologie aufweisen (Babinski und Trawinska-Bartnicka 2008), beklagen nicht alle Patienten, dass sie an Rhinosinusitis-Symptomen leiden. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Patienten von Kindheit an oft schon an ihre sinunasalen Symptome gewöhnt sind und sich daher nicht darüber beschweren, sofern sie nicht direkt darauf angesprochen werden. Dennoch führt nasale Obstruktion zu Mundatmung, welche wiederum die nasale klimatische Funktion beeinträchtigt, sodass kalte, trockene und ungefilterte Luft direkt in die unteren Atemwege eingeatmet wird. Dies kann eine bronchiale Hypersensitivität hervorrufen und auch die pulmonale Kolonisierung mit pathogenen Keimen begünstigen. Aus diesem Grund ist es für pädiatrische Pulmonologen wichtig, die Beteiligung der oberen Atemwege bei CF im Auge zu behalten und auch die Patienten für deren sinunasale Funktion und Symptome durch gezieltes Erfragen zu

sensibilisieren.

5.3 Nasale Polyposis

In unserer Kohorte zeigte die nasale Polyposis in der Rhinoskopie eine Prävalenz von 46 % (57/124). Diese liegt damit am oberen Ende der in der Literatur beschriebenen Prävalenz von 25 bis 45 % bei CF (Berkhout et al. 2014, Schraven et al. 2011b). Im Gegensatz dazu beträgt die Frequenz nasaler Polyposis bei gesunden Erwachsenen nur ungefähr 2,7 % (Thomas et al. 2008).

Besonders interessant ist, dass in der vorliegenden Studie rhinoskopisch eine auffällige nasale Polyposis und eine Sekretvermehrung signifikant in Beziehung stehen zu erhöhten primären nasalen Symptomen im PNS-Subscore. Dieser enthält Fragen zur nasalen Obstruktion, Niesen, laufender Nase, zähem nasalen Sekret und der Beeinträchtigung des Geruchssinns. Ähnliche Ergebnisse bei Non-CF-Patienten wurden von Deal und Kountakis veröffentlicht (Deal und Kountakis 2004). Sie verglichen CRS-Patienten mit und ohne nasale Polyposis und beschrieben einen signifikanten negativen Einfluss nasaler Polypen auf den Symptom-Score bei CRS.

Aus diesen Gründen empfehlen wir, Mukoviszidose-Patienten in klinischen Routineuntersuchungen zu nasaler Obstruktion, Sekreten und laufender Nase zu befragen. Ein erhöhter PNS-Score sollte als Indikator dienen, um eine rhinoskopische Untersuchung bei den betroffenen Patienten zu veranlassen und gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen einzuleiten, mit dem Ziel, eine effiziente klimatische Funktion der Nase aufrecht zu halten.

Andererseits muss auch der Nutzen der Rhinoskopie zur Beurteilung von Nasenpolypen im Vergleich zur nasalen Untersuchung mit dem Otoskop kritisch betrachtet werden. Die Rhinoskopie stellt wieder eine weitere Untersuchung dar, der sich die Patienten unterziehen müssen. Außerdem ist der Besuch beim HNO-Arzt mit einer möglichen Exposition zu Problem-Keimen wie *P. aeruginosa* verbunden, die ubiquitär und auch besonders bei Patienten mit Tracheotomie oder chronischer Otitis externa vorkommen (Mainz et al. 2015b).

Eine mögliche therapeutische Maßnahme zur Verbesserung der Symptome stellt eine sinunasale Operation dar. Doch auch diese geht mit kontrovers diskutierten Risiken und Benefits einher (Aanaes 2013, Macdonald et al. 2012, Rosbe et al. 2001,

Madonna et al. 1997, Henriquez et al. 2012). Ein Punkt, der hierbei besonders beachtet werden muss, ist die hohe Rezidivrate der nasalen Polyposis bei CF-Patienten (Oomen und April 2012). Dies zeigte sich auch in unserer Studie: Patienten mit sinunasaler Voroperation wiesen höhere Prävalenzen nasaler Polyposis und Sekrete sowie höhere SNOT-20 GAV-Werte auf als nicht operierte Patienten. Aus den Daten unserer Querschnittsstudie können wir jedoch nicht ableiten, ob diese Symptome nicht vor der OP noch stärker ausgeprägt waren. Interessanterweise ist der sinunasale Atemfluss bei operierten Patienten im Vergleich zur gesamten Kohorte nicht signifikant erhöht.

5.4 Einfluss der Keimbesiedlung

Erstaunlicherweise wiesen CF-Patienten mit *P. aeruginosa*-Besiedlung in den unteren und oberen Atemwegen einen circa 30 % höheren Atemfluss in der Rhinomanometrie auf als Patienten ohne Nachweis von *P. aeruginosa*. Wir vermuten, dass dies auf die intensivere antibiotische Behandlung *P. aeruginosa*-positiver Patienten zur Keim-Eradikation oder -Reduktion zurückzuführen ist. Beispielsweise könnte Azithromycin, welches routinemäßig als antiinflammatorisches Agens bei erwachsenen CF-Patienten mit chronischer *P. aeruginosa*-Besiedlung eingesetzt wird, zu diesem erhöhten Atemfluss beigetragen haben. Den genauen Einfluss der Medikation konnten wir im Rahmen der Querschnittsstudie allerdings nicht untersuchen.

5.5 Limitationen der Studie

Der SNOT-20 GAV-Fragebogen wurde bisher vor allem genutzt, um prä- und postoperative Veränderungen sinunasaler Symptome zu vergleichen. Die Analysen können auch dadurch limitiert sein, dass der SNOT-20 GAV-Fragebogen bisher nur für erwachsene CRS-Patienten validiert ist, 48 % unserer Patienten jedoch Kinder waren und nur bei einem geringen Anteil eine CRS diagnostiziert werden kann.

6 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde der erste Artikel, der die Zusammenhänge zwischen Rhinoskopie, aktiver anteriorer Rhinomanometrie und SNOT-20 GAV-Score bei CF-Patienten untersucht, erstellt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die AAR nur eine geringe klinische Relevanz als objektive Methode zur Bestimmung der nasalen Durchgängigkeit bei CF-Patienten aufweist, da sie die subjektiven Symptome nasaler Obstruktion in dieser Kohorte nicht adäquat charakterisieren kann. Außerdem zeigte sich, dass ein hoher unilateraler Atemfluss nicht notwendigerweise mit einem guten Gefühl nasaler Durchgängigkeit einhergeht. Die Rhinomanometrie erscheint daher eher für intraindividuelle Vergleiche im Rahmen von klinischen Interventionsstudien geeignet als für Studien im Querschnittsdesign.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie ist, dass fast keine der angewandten Methoden das Ergebnis der anderen Untersuchungen vorhersagen kann. Die einzige Ausnahme davon bildet der Wert der primären nasalen Symptome des SNOT-20 GAV Scores, welcher als Vorhersagewert für das Auffinden nasaler Polyposis und Sekrete in der Rhinoskopie dienen kann. Daher empfehlen wir, den kurzen Fragenkatalog des SNOT-20 GAV PNS-Subscores in die klinische Routinekontrolle von CF-Patienten einzuführen. Die Fragen nach nasaler Obstruktion, Niesen, laufender Nase, zähem Sekret sowie reduziertem Geruchssinn sind dabei die relevantesten und ohne großen zusätzlichen Zeitaufwand durchzuführen. Das Bejahen dieser Symptome sollte eine endoskopische Rhinoskopie veranlassen. In der Praxisroutine kann dafür als erster Schritt eine kurze Untersuchung mit dem Otoskop in Erwägung gezogen werden.

7 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

- Aanaes K. 2013. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 12 Suppl 2:S1-20.
- Andre RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenite GJ. 2009. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol*, 34 (6):518-525.
- Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. 2008. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 72 (5):619-624.
- Bachmann W. 2013. Die behinderte Nasenatmung. Lenzkirch: ATMOS MedizinTechnik GmbH & Co. KG.
- Baumann I. 2009. [Validated instruments to measure quality of life in patients with chronic rhinosinusitis]. *HNO*, 57 (9):873-881.
- Baumann I, Plinkert PK, De Maddalena H. 2008. [Development of a grading scale for the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV)]. *HNO*, 56 (8):784-788.
- Baumann I, Blumenstock G, DeMaddalena H, Piccirillo JF, Plinkert PK. 2007. [Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version]. *HNO*, 55 (1):42-47.
- Berghaus A, Rettinger G, Böhme G. 1996. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Stuttgart: Hippokrates-Verlag.
- Berkhout MC, Rijntjes E, El Bouazzaoui LH, Fokkens WJ, Brimicombe RW, Heijerman HG. 2013. Importance of bacteriology in upper airways of patients with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*, 12 (5):525-529.
- Berkhout MC, van Rooden CJ, Rijntjes E, Fokkens WJ, el Bouazzaoui LH, Heijerman HG. 2014. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J Cyst Fibros*, 13 (4):442-448.
- Chan DK, McNamara S, Park JS, Vajda J, Gibson RL, Parikh SR. 2016. Sinonasal Quality of Life in Children With Cystic Fibrosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 142 (8):743-749.
- Clarke JD, Hopkins ML, Eccles R. 2005. Evidence for correlation of objective and subjective measures of nasal airflow in patients with common cold. *Clin Otolaryngol*, 30 (1):35-38.

- Clement PA, Gordts F, Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway IRS, Ers. 2005. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology*, 43 (3):169-179.
- Crosby DL, Adappa ND. 2014. What is the optimal management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 22 (1):42-46.
- Dadgarnia MH, Baradaranfar MH, Mazidi M, Azimi Meibodi SM. 2013. Assessment of Septoplasty Effectiveness using Acoustic Rhinometry and Rhinomanometry. *Iran J Otorhinolaryngol*, 25 (71):71-78.
- Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, Mainz JG, Rodriguez S, Li H, Yen K, Ordonez CL, Ahrens R, Group VXS. 2013. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*, 187 (11):1219-1225.
- Deal RT, Kountakis SE. 2004. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: symptoms and surgical outcomes. *Laryngoscope*, 114 (11):1932-1935.
- Demirbas D, Cingi C, Cakli H, Kaya E. 2011. Use of rhinomanometry in common rhinologic disorders. *Expert Rev Med Devices*, 8 (6):769-777.
- Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S, Kolmannskog F. 2002. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta Radiol*, 43 (1):21-28.
- FitzSimmons SC. 1993. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr*, 122 (1):1-9.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. 2012b. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl*, 23:3 p preceding table of contents, 1-298.
- Geissler K, Guntinas-Lichius O. 2015. [Rhinomanometry and acoustic rhinometry]. *Laryngorhinootologie*, 94 (1):8-9.
- Gliklich RE, Metson R. 1995. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 113 (1):104-109.
- Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. 2000. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol*, 30 (6):481-489.
- Haavisto LE, Sipila JI. 2013. Acoustic rhinometry, rhinomanometry and visual analogue scale

- before and after septal surgery: a prospective 10-year follow-up. *Clin Otolaryngol*, 38 (1):23-29.
- Habib AR, Buxton JA, Singer J, Wilcox PG, Javer AR, Quon BS. 2015. Association between Chronic Rhinosinusitis and Health-Related Quality of Life in Adults with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*, 12 (8):1163-1169.
- Henriquez OA, Wolfenden LL, Stecenko A, Delgaudio JM, Wise SK. 2012. Endoscopic sinus surgery in adults with cystic fibrosis: effect on lung function, intravenous antibiotic use, and hospitalization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 138 (12):1167-1170.
- Kim CS, Moon BK, Jung DH, Min YG. 1998. Correlation between nasal obstruction symptoms and objective parameters of acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Auris Nasus Larynx*, 25 (1):45-48.
- Kulczycki LL, Shwachman H, Langer E, Provost H, Ferguson BS, Good P. 1970. A medical care program for patients with cystic fibrosis in Maine--the first ten years. *Am J Public Health Nations Health*, 60 (5):880-890.
- Lavie M, Manovitz T, Vilozni D, Levy-Mendelovich S, Sarouk I, Weintraubv I, Shoseyov D, Cohen-Cymbarknoh M, Rivlin J, Efrati O. 2015. Long-term follow-up of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis. *World J Gastroenterol*, 21 (1):318-325.
- Lindemann J, Tsakiropoulou E, Konstantinidis I, Lindemann K. 2010. Normal aging does not deteriorate nose-related quality of life: assessment with "NOSE" and "SNOT-20" questionnaires. *Auris Nasus Larynx*, 37 (3):303-307.
- Macdonald KI, Gipsman A, Magit A, Fandino M, Massoud E, Witterick IJ, Hong P. 2012. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of pulmonary function. *Rhinology*, 50 (4):360-369.
- Madonna D, Isaacson G, Rosenfeld RM, Panitch H. 1997. Effect of sinus surgery on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope*, 107 (3):328-331.
- Mainz JG, Koitschev A. 2009. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros*, 8 Suppl 1:S10-14.
- Mainz JG, Gerber A, Arnold C, Baumann J, Baumann I, Koitschev A. 2015a. [Rhinosinusitis in cystic fibrosis]. *HNO*, 63 (11):809-820.
- Mainz JG, Gerber A, Lorenz M, Michl R, Hentschel J, Nader A, Beck JF, Pletz MW, Mueller AH. 2015b. *Pseudomonas aeruginosa* Acquisition in Cystic Fibrosis Patients in Context of Otorhinolaryngological Surgery or Dentist Attendance: Case Series and

- Discussion of Preventive Concepts. Case Rep Infect Dis, 2015:438517.
- Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Kading M, Schiller I, Mayr S, Schneider G, Wiedemann B, Wiehlmann L, Cramer N, Pfister W, Kahl BC, Beck JF, Tummler B. 2009. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. Thorax, 64 (6):535-540.
- Naito K, Miyata S, Saito S, Sakurai K, Takeuchi K. 2001. Comparison of perceptual nasal obstruction with rhinomanometric and acoustic rhinometric assessment. Eur Arch Otorhinolaryngol, 258 (10):505-508.
- Nishioka GJ, Barbero GJ, Konig P, Parsons DS, Cook PR, Davis WE. 1995. Symptom outcome after functional endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a prospective study. Otolaryngol Head Neck Surg, 113 (4):440-445.
- Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautiainen M. 2003. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. Rhinology, 41 (2):65-68.
- Oomen KP, April MM. 2012. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. Int J Otolaryngol, 2012:789572.
- Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, Alaiwa MH, Ramachandran S, Moninger TO, Karp PH, Wohlford-Lenane CL, Haagsman HP, van Eijk M, Banfi B, Horswill AR, Stoltz DA, McCray PB, Jr., Welsh MJ, Zabner J. 2012. Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. Nature, 487 (7405):109-113.
- Piccirillo JF, Merritt MG, Jr., Richards ML. 2002. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). Otolaryngol Head Neck Surg, 126 (1):41-47.
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, Griesse M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordonez C, Elborn JS, Group VXS. 2011. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med, 365 (18):1663-1672.
- Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M. 2013. Cystische Fibrose. Heidelberg, Berlin: Springer Verlag.
- Rickert S, Banuchi VE, Germana JD, Stewart MG, April MM. 2010. Cystic fibrosis and endoscopic sinus surgery: Relationship between nasal polyposis and likelihood of revision endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis. Arch Otolaryngol

- Head Neck Surg, 136 (10):988-992.
- Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. 2001. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 61 (2):113-119.
- Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. 2005. Cystic fibrosis. N Engl J Med, 352 (19):1992-2001.
- Schraven SP, Wehrmann M, Wagner W, Blumenstock G, Koitschev A. 2011a. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 10 (3):181-186.
- Schraven SP, Wehrmann M, Wagner W, Blumenstock G, Koitschev A. 2011b. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros, 10 (3):181-186.
- Schwarz C. 2013. Cystische Fibrose und andere seltene Lungenerkrankungen. In: Hirche T, Hrsg. Update Mukoviszidose. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG, 122.
- Sens B, Stern M. 2013. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 - Berichtsband. Bonn: Köllen Druck + Verlag GmbH.
- Sipila J, Suonpaa J, Silvoniemi P, Laippala P. 1995. Correlations between subjective sensation of nasal patency and rhinomanometry in both unilateral and total nasal assessment. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 57 (5):260-263.
- Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P, German Cystic Fibrosis Quality Assessment G. 2008. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995 2006. Eur Respir J, 31 (1):29-35.
- Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W, European Position Paper on R, Nasal Polyps G. 2008. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. Prim Care Respir J, 17 (2):79-89.
- Thulesius HL, Cervin A, Jessen M. 2012. The importance of side difference in nasal obstruction and rhinomanometry: a retrospective correlation of symptoms and rhinomanometry in 1000 patients. Clin Otolaryngol, 37 (1):17-22.
- Tümmeler B. 2013. Mukoviszidose. Monatsschr Kinderheilkd 2013, 161:399-405.
- Volk GF, Pantel M, Guntinas-Lichius O, Wittekindt C. 2010. Prognostic value of anterior rhinomanometry in diode laser turbinoplasty. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 136

(10):1015-1019.

- Willis J, Michael DD, Boyer H, Misono S. 2015. Prevalence and Severity of Dysphonia in Patients with Cystic Fibrosis: A Pilot Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 153 (1):88-93.
- World Health Organization. 2004. The Molecular Genetic Epidemiology of Cystic Fibrosis: Report of a Joint Meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)/A/ECFS, Genoa, Italy, 19 June 2002. Human Genetics Programme, Chronic Diseases and Health Promotion, World Health Organization.
- Zapletal A, Chalupova J. 2002. Nasal airflow and resistance measured by active anterior rhinomanometry in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*, 33 (3):174-180.
- Zicari AM, Rugiano A, Ragusa G, Savastano V, Bertin S, Vittori T, Duse M. 2013. The evaluation of adenoid hypertrophy and obstruction grading based on rhinomanometry after nasal decongestant test in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17 (21):2962-2967.

8 ANHANG

8.1 SNOT-20 GAV

<div style="text-align: right;">Patientenname... (Aufkleber)</div> <div> CF VK HNO (1 x / Jahr) </div> <div> Datum Visite <input type="text"/>.<input type="text"/>.<input type="text"/>.<input type="text"/>.<input type="text"/>.<input type="text"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Tag Monat Jahr </div> </div>							
Sino-Nasal Outcome Test (SNOT)	Aktuelle Beschwerden						Wie häufig im letzten Jahr
Um beurteilen zu können, wie stark die einzelnen Symptome ausgeprägt sind, kreuzen Sie bitte bei jeder einzelnen Frage die entsprechende Ziffer an.	Kein Problem	Sehr geringes Problem	Kleines Problem	Mittelgradiges Problem	Hochgradiges Problem	Schlechter kann es nicht mehr werden	
1. Nasenatmungsbehinderung	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
2. Niesreiz	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
3. Ständiges Naselaufen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
4. Sekretfluss in den Rachen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
5. Dickes schleimiges Nasensekret	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
6. Räusperzwang, trockener Hals	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
7. Husten	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
8. Druckgefühl auf den Ohren	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
9. Ohrenschmerz	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
10. Riechminderung	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
11. Schwindelgefühl	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
12. Gesichtsschmerz, Druckgefühl im Gesicht	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
13. Probleme beim Einschlafen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
14. Nächtliches Aufwachen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
15. Tagesmüdigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
16. Verminderte Leistungsfähigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
17. Konzentrationsschwäche	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
18. Frustrationen/ Ratlosigkeit/ Reizbarkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
19. Traurigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
20. Nebenhöhlenbeschwerden sind mir peinlich	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
+ 21. Geschmacksminderung**	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo
+ 22. Appetitminderung**	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Wo <input type="checkbox"/> Mo

8.2 Rohdatentabelle (Supplemental Table S1)

Inspiratory flow both sides, adults		<500 ml/s	SD	N	%	>900 ml/s	SD	N	%	p
N	27/50	Median		9	18.0	Median		18	36.0	
SNOT	TS	7.00	17.16			13.00	12.33			
	PNS	8.00	23.36			14.00	16.18			
	SRS	16.67	19.44			15.00	15.67			
	GQL	0.00	14.19			5.56	13.29			
RC	NAD			2	4.0			1	2.0	
	septum deviation			5	10.0			12	24.0	
	polyposis nasi			3	6.0			6	12.0	
	secretions			6	12.0			11	22.0	
	crusts			1	2.0			3	6.0	
Inspiratory flow worse side, adults		<250 ml/s	SD	N	%	≥250 ml/s	SD	N	%	p
N	50	Median		18	36.0	Median		32	64.0	
SNOT	TS	13.50	11.76			15.50	11.89			
	PNS	16.00	16.36			16.00	16.00			
	SRS	18.33	9.46			16.67	14.29			
	GQL	10.00	15.00			8.89	12.58			
RC	NAD			3	16.7			1	3.1	
	septum deviation			12	66.7			18	56.3	
	polyposis nasi			7	38.9			12	37.5	
	secretions			14	77.8			22	68.8	
	crusts			4	22.2			7	21.9	
Inspiratory flow worse side, adults		<400 ml/s	SD	N	%	≥400 ml/s	SD	N	%	p
N	50	Median		31	62.0	Median		19	38.0	
SNOT	TS	13.00	12.19			16.00	11.25			
	PNS	16.00	15.93			20.00	16.11			
	SRS	20.00	11.60			13.33	14.78			
	GQL	11.11	13.92			6.67	12.72			
RC	NAD			3	9.7			1	5.30	
	septum deviation			19	61.3			11	57.90	
	polyposis nasi			12	38.7			7	36.80	
	secretions			23	74.5			13	68.40	
	crusts			8	25.8			3	15.80	
SNOT total score		Q1 (≤4pts)	SD	N	%	Q4 (≥23pts)	SD	N	%	p
N		Median		31	51.7	Median		29	48.3	
AAR	TIF	595.50	340.97			728.00	348.99			
	TIF AD	730.00	354.54			897.00	368.61			
	WSIF	199.00	154.72			266.00	197.06			
	RIF BD	241.00	190.89			455.00	196.99			0.030*

RC	LIF BD	328.00	229.74			288.00	184.99			
	RIF AD	383.44	181.12			517.07	171.22			
	LIF AD	370.00	210.41			480.00	218.03			
	NAD			3	9.7			0	0.0	
	septum deviation			15	48.4			18	62.1	
	polyposis nasi			13	41.9			16	55.2	
	secretions			21	67.7			26	89.7	0.040*
	crusts			2	6.5			6	20.7	
PNS score		Q1 (≤0pts)	SD	N	%	Q4 (≥32pts)	SD	N	%	p
N		Median		29	49.2	Median		30	50.8	
AAR	TIF	661.50	245.25			672.50	375.74			
	TIF AD	738.00	260.85			801.03	366.48			
	WSIF	250.00	115.08			266.00	231.30			
	RIF BD	313.50	191.91			436.00	229.73			
	LIF BD	280.00	145.87			292.00	201.51			
	RIF AD	393.40	130.81			495.14	207.67			
	LIF AD	360.00	171.37			495.72	178.74			
RC	NAD			4	13.8			0	0.0	0.035*
	septum deviation			13	44.8			17	56.7	
	polyposis nasi			10	34.5			19	63.3	0.027*
	secretions			19	65.5			26	86.7	
	crusts			2	6.9			8	26.7	0.043*
SRS score		Q1 (=0pts)	SD	N	%	Q4 (≥27pts)	SD	N		p
N		Median		34	55.7	Median		27	44.3	
AAR	TIF	624.00	328.77			732.00	363.40			
	TIF AD	705.20	381.12			814.90	377.22			
	WSIF	221.00	146.87			318.00	195.94			
	RIF BD	231.00	176.61			448.00	189.55			0.018*
	LIF BD	328.00	225.88			354.50	202.68			
	RIF AD	374.88	189.76			532.00	155.60			
	LIF AD	360.00	225.36			432.00	209.19			
RC	NAD			3	8.8			0	0.0	
	septum deviation			17	50.0			18	66.7	
	polyposis nasi			15	44.1			13	48.1	
	secretions			24	70.6			24	88.9	
	crusts			4	11.8			6	22.2	
GQL score		Q1 (=0pts)	SD	N	%	Q4 (≥20pts)	SD	N	%	p
N		Median		29	49.2	Median		30	50.8	
AAR	TIF	622.00	368.11			730.00	292.83			
	TIF AD	772.00	350.90			855.40	334.70			
	WSIF	179.50	167.87			268.00	163.34			
	RIF BD	266.00	200.24			436.00	178.03			
	LIF BD	305.50	242.97			290.00	155.96			

	RIF AD	393.40	179.55			513.00	177.74			
	LIF AD	384.00	211.15			440.59	183.14			
RC	NAD			4	13.8			1	3.3	
	septum deviation			14	48.3			17	56.7	
	polyposis nasi			11	37.9			15	50.0	
	secretions			18	62.1			24	80.0	
	crusts			3	10.3			7	23.3	
Polyposis		yes	SD	N	%	no	SD	N	%	p
N		123		57	46.3			66	53.7	
SNOT	TS	17.11	12.73			13.56	11.41			
	PNS	22.46	18.40			14.18	15.05			0.007*
	SRS	18.42	14.07			17.27	14.01			
	GQL	13.26	13.13			10.74	12.02			
RC	NAD			0	0.0			6	9.1	0.020*
	septum deviation			29	50.9			37	56.1	
	polyposis nasi									
	secretions			51	89.5			45	68.2	0.004*
	crusts			13	22.8			9	13.6	
AAR	TIF	728.76	362.20			729.70	345.13			
	TIF AD	808.97	378.80			868.35	352.37			
	WSIF	310.85	210.16			284.10	175.39			
	RIF BD	366.76	219.26			360.78	203.16			
	LIF BD	381.68	196.18			380.34	211.34			
	RIF AD	431.66	190.86			444.40	185.33			
	LIF AD	418.39	197.26			445.52	209.44			
Secretions		yes	SD	N	%	no	SD	N	%	p
N		124	Median	97	78.2	Median		27	21.8	
SNOT	TS	13.00	12.55			8.00	9.04			0.027*
	PNS	16.00	17.64			4.00	12.91			0.014*
	SRS	16.67	14.57			13.33	10.74			
	GQL	8.89	13.06			4.44	9.83			
RC	NAD			0	0.0			6	22.2	0.000*
	septum deviation			57	58.8			9	33.3	0.019*
	polyposis nasi			51	53.1			6	22.2	0.004*
	secretions									
	crusts			22	22.7			0	0.0	0.006*
AAR	TIF	697.50	347.57			750.00	368.69			
	TIF AD	787.63	365.64			928.77	364.00			
	WSIF	244.00	199.11			252.00	170.70			
	RIF BD	350.00	213.87			404.00	200.70			
	LIF BD	348.00	197.69			270.00	224.02			
	RIF AD	431.50	183.97			409.00	202.42			
	LIF AD	412.23	200.72			475.54	218.04			
CRS		yes	SD	N	%	no	SD	N	%	p

N		124	Median		13	10.5	Median		111	89.5	
SNOT	TS		22.00	12.42			11.00	11.73			0.008*
	PNS		32.00	19.32			12.00	16.12			0.005*
	SRS		20.00	16.24			13.33	13.52			
	GQL		13.33	12.96			6.67	12.36			
RC	NAD				0	0.0			6	5.4	
	septum deviation				9	69.2			57	51.4	
	polyposis nasi				7	58.3			50	45.0	
	secretions				12	92.3			85	76.6	
	crusts				3	23.1			19	17.1	
AAR	TIF		859.00	261.71			703.00	358.99			
	TIF AD		941.57	232.19			786.00	375.47			
	WSIF		331.00	124.58			244.00	195.28			
	RIF BD		497.00	159.70			378.00	212.48			
	LIF BD		426.50	110.28			328.00	210.62			
	RIF AD		547.91	122.43			410.00	190.81			
	LIF AD		508.55	148.13			412.23	208.86			
<hr/>											
<i>P. aeruginosa</i>			positive	SD	N	%	negative	SD	N	%	p
N		124			53	42.7			71	57.3	
SNOT	TS		15.13	12.10			15.23	12.15			
	PNS		15.40	14.02			20.11	18.89			
	SRS		18.18	14.23			17.51	13.81			
	GQL		12.96	13.10			10.99	12.12			
RC	NAD				4	7.5			2	2.8	
	septum deviation				32	60.4			34	47.9	
	polyposis nasi				18	34.0			39	55.7	0.017*
	secretions				39	73.6			58	81.7	
	crusts				8	15.1			14	19.7	
AAR	TIF		824.91	305.83			639.74	369.59			0.011*
	TIF AD		951.52	345.79			742.20	353.82			0.009*
	WSIF		345.12	164.79			251.62	204.43			0.020*
	RIF BD		405.09	175.96			325.45	231.35			
	LIF BD		429.00	182.27			335.96	213.80			0.028*
	RIF AD		499.22	165.60			383.89	189.68			0.005*
	LIF AD		482.04	192.50			389.89	204.67			0.041*
<hr/>											
<i>P. aeruginosa</i> in UAW			positive	SD	N	%	negative	SD	N	%	p
N		124	Median		28	22.6	Median		96	77.4	
SNOT	TS		11.50	12.57			12.50	11.99			
	PNS		16.00	13.87			14.00	17.96			
	SRS		15.00	14.30			16.67	13.90			
	GQL		8.89	14.47			6.67	11.96			
RC	NAD				1	3.6			5	5.2	
	septum deviation				16	57.1			50	52.1	
	polyposis nasi				11	40.7			46	47.9	

	secretions			22	78.6			75	78.1	
	crusts			3	10.7			19	19.8	
AAR	TIF	706.00	279.90			697.50	373.39			
	TIF AD	933.18	314.17			786.63	380.77			
	WSIF	292.00	162.23			244.00	201.40			
	RIF BD	407.00	162.67			324.00	224.15			
	LIF BD	389.00	166.87			328.00	215.61			
	RIF AD	456.31	126.72			415.00	202.76			
	LIF AD	478.74	190.78			408.13	208.04			
<hr/>										
Sinonasal Surgery		yes	SD	N	%	no	SD	N	%	p
N		123		64	52.0			59	48.0	
SNOT	TS	17.50	13.59			12.29	9.23			0.014*
	PNS	21.81	18.58			13.63	14.02			0.007*
	SRS	20.21	14.94			14.86	12.17			0.032*
	GQL	13.30	14.17			9.83	9.95			
RC	NAD			2	3.1			4	6.8	
	septum deviation			32	50.0			34	57.6	
	polyposis nasi			42	66.7			15	25.4	0.000*
	secretions			56	87.5			40	67.8	0.008*
	crusts			13	20.3			9	15.3	
AAR	TIF	734.98	375.37			713.90	327.65			
	TIF AD	855.77	397.92			828.18	331.62			
	WSIF	315.17	204.66			274.49	177.60			
	RIF BD	357.07	199.95			365.56	220.09			
	LIF BD	396.21	220.54			360.19	183.75			
	RIF AD	456.56	201.54			418.15	172.98			
	LIF AD	448.13	204.59			418.48	203.19			

NAD, no abnormality detected; TIF, total inspiratory airflow before decongestion; TIF AD, total inspiratory airflow after decongestion; WSIF, worse side's unilateral inspiratory airflow before decongestion; RIF BD, right inspiratory airflow before decongestion; LIF BD, left inspiratory airflow before decongestion; RIF AD, right inspiratory airflow after decongestion; LIF AD, left inspiratory airflow after decongestion.

* statistically significant values.

8.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Herr PD Dr. Jochen Mainz für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während des gesamten Arbeitsprozesses. Herzlichen Dank!

Sehr dankbar bin ich Dr. rer. nat. Christin Arnold, die mich mit ihren vielen Ratschlägen, den zielführenden Diskussionen und wichtigen Anregungen bei der Ausarbeitung tatkräftig unterstützt hat.

Dr. Matthias Schien danke ich ganz herzlich für das Überlassen der Studiendaten, sowie das Erstellen der umfangreichen Datenbank.

Außerdem gilt mein Dank Christiane Fischer, Dr. Lutz Naehrlich, Dr. Manfred Käding, Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius und Dr. Andrea Gerber, die meine Publikation als Co-Autoren mit ihrem Einsatz bei der Datenerhebung, der Auswertung und ihrem konstruktiven Feedback unterstützt haben.

Des Weiteren möchte ich allen Studienteilnehmern aus Jena, Erlangen, Chemnitz, Aue und Plauen für ihre Teilnahme danken, ohne sie wäre diese große Datensammlung nicht zustande gekommen.

Für die moralische Unterstützung und die zahlreichen Gespräche während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation gilt mein Dank meinen Freunden und meiner Familie, ganz besonders Johanna Kunz und meinem Mann Benedikt Bock. Auch meinen Eltern Astrid und Dr. Frank Häger, sowie meinen Schwiegereltern Christine und Dr. Helmut Bock bin ich sehr dankbar für das stets offene Ohr, die aufbauenden Worte und den Rückhalt in allen Lebenslagen.

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- PD Dr. Jochen Mainz
- Dr. rer. nat. Christin Arnold,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und das Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für die Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Apolda, 25.10.2017